



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Neumonía vírica. Neumonía en la COVID-19

D. Alonso Menchén*, J. Balsa Vázquez, J.M. Barbero Allende y G. Hernández García

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid. España.

Palabras Clave:

- Neumonía atípica
- Influenza
- COVID-19
- SARS-CoV-2

Keywords:

- Atypical pneumonia
- Influenza
- COVID-19
- SARS-CoV-2

Resumen

Los virus están cobrando cada vez más importancia como agentes etiológicos de la neumonía, en base, principalmente, a la mejoría de las técnicas de diagnóstico, suponiendo actualmente aproximadamente un tercio de los casos de neumonía adquirida en la comunidad. Suelen ocurrir en la edad infantil y en pacientes de edad avanzada, causando desde casos leves a casos graves que precisan intubación y cuidados intensivos. Entre los principales agentes responsables están: rinovirus, virus influenza A o B, metapneumovirus, virus respiratorio sincitial, parainfluenzae, coronavirus o adenovirus. La infección producida por SARS-CoV-2, causante de la actual pandemia de COVID-19 de consecuencias devastadoras, es muestra de la vital importancia de la neumonía vírica y representa el objeto principal de la presente actualización. Usando la abundante información disponible, en continua evolución desde el inicio de la pandemia, en esta actualización se revisarán las principales características del virus, su fisiopatología y las manifestaciones clínicas, así como los principales métodos de diagnóstico y tratamiento.

Abstract

Viral pneumonia. COVID-19 pneumonia

Viruses are becoming more and more important as etiological agents of pneumonia, mainly due to improvements in diagnostic techniques. At present, they account for approximately one-third of community-acquired pneumonia cases. They tend to occur in children and elderly patients, causing anything from mild cases to severe cases which require intubation and intensive care. The main causative agents include rhinovirus, influenza virus A or B, metapneumovirus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, coronavirus, or adenovirus. Infection produced by SARS-CoV-2, the cause of the current COVID-19 pandemic, which has had devastating consequences, is proof of the vital importance of viral pneumonia. This is the main subject of this update. Drawing on the abundant information available, which has been continuously evolving since the beginning of the pandemic, this section will review the main characteristics of the virus, its pathophysiology, and its clinical manifestations as well as the main diagnostic and treatment methods.

Neumonía vírica

Concepto

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se registran alrededor de 450 millones de casos de neumonía cada año, que suponen aproximadamente 4 millones de muer-

tes, afectando especialmente a individuos con edades inferiores a 5 años y superiores a 75. Esta incidencia podría ser hasta cinco veces mayor en países en vías de desarrollo. Aunque en la mayoría de los casos de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) no se suele identificar un patógeno responsable, los principales agentes etiológicos son *S. pneumoniae* y los virus. La prevalencia de estos patógenos varía en cada región y según los factores de riesgo del huésped, hábitos tóxicos, ritmo estacional, la severidad de la infección, el uso de técnicas de diagnóstico molecular o el uso de la vacuna antineumocócica y contra *H. influenzae* tipo b, entre otros

*Correspondencia

Correo electrónico: david.alonso@salud.madrid.org

factores. En general, los virus tienen una estacionalidad muy marcada asociada a los meses fríos del año. La aparición en los últimos años del virus SARS (*severe acute respiratory syndrome*), la gripe aviar (H5N1), la gripe A (H1N1) y, especialmente, el síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en la actual pandemia, han puesto de manifiesto la importancia de los virus como posibles agentes etiológicos de las neumonías graves.

Además, los virus también son responsables de un importante porcentaje, probablemente infraestimado, de neumonías nosocomiales no asociadas a ventilación mecánica, llegando a suponer el 22,4% de los casos¹. Entre ellos, los patógenos más frecuentemente identificados son rinovirus, influenza y parainfluenza. No suelen tener una estacionalidad marcada, y la mayoría ocurrieron después de una semana de ingreso hospitalario.

Fisiopatología

La infección se produce tras la diseminación del microorganismo a través de tres mecanismos fundamentales: las gotas de Pflügge (pequeñas partículas en aerosol), las gotas de Wells (partículas mayores en aerosol) y el contacto directo persona-persona o a través de fómites contaminados. La alteración de la respuesta inmune del huésped, los factores de riesgo del mismo (edad, hábitos tóxicos, enfermedades pulmonares, inmunosupresión, etc.) y los factores de virulencia de los microorganismos, se relacionan con la patogénesis de la neumonía y condicionan la gravedad de la misma. Recientemente se ha descrito el papel de la microbiota pulmonar en las infecciones respiratorias, de manera que los patógenos inhalados que alcanzan el alvéolo y son capaces de provocar una infección deben competir además con la flora local pulmonar, que podría modular o alterar la respuesta inmune. En ocasiones, se desarrollan neumonías de etiología mixta, las más frecuentes por rinovirus-neumococo e influenza A-neumococo.

Etiología

Se estima que los virus son responsables del 30%-50% de los casos (tanto individualmente como en coinfección) y, dependiendo de la serie, pueden llegar a ser el principal agente etiológico². Se han definido al menos 26 virus asociados con la NAC.

En la tabla 1 se describen las principales causas de NAC de etiología vírica, siendo los virus influenza y rinovirus las causas más frecuentes³. En la edad pediátrica, el virus respiratorio sincitial (VRS) es otra causa importante de neumonía. Las coinfecciones víricas por dos agentes son comunes, y un tercio de los niños puede tener coinfección por virus y bacterias.

Manifestaciones clínicas. Estrategia diagnóstica

El cuadro clínico es inespecífico y suele consistir en tos no productiva, malestar general y fiebre. Además, los pacientes ancianos e inmunocomprometidos pueden comenzar con

TABLA 1

Virus relacionados con la neumonía vírica en la comunidad, en niños y en adultos

Virus respiratorio sincitial
Rinovirus
Virus influenza A, B y C
Metapneumovirus humano
Virus parainfluenza 1, 2, 3 y 4
Coronavirus tipo 229E, OC43, NL63, HKU1, SARS, MERS-CoV, SARS-CoV-2
Virus varicela zóster, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, herpesvirus humanos tipo 6 y 7
Adenovirus
Enterovirus
Parechovirus
Virus del sarampión
Mimivirus
Hantavirus
Bocavirus humano

manifestaciones atípicas que complican aún más el diagnóstico. En general, la edad adulta, el inicio rápido de los síntomas, un elevado recuento leucocitario y la presencia de infiltrados alveolares lobares en la radiografía de tórax sugieren una etiología bacteriana, mientras que los infiltrados intersticiales bilaterales sugieren una etiología vírica.

Aunque no hay ninguna característica clínica ni prueba diagnóstica que distinga de manera fiable la etiología viral de la bacteriana, la combinación de un test viral positivo (por ejemplo, una PCR para influenza), un nivel bajo de procalcitonina (generalmente inferior a 0,25 ng/ml), la ausencia de evidencia microbiológica de infección bacteriana (hemocultivos, esputo y/o antígenos urinarios negativos) y la ausencia de hallazgos radiológicos que sugieren infección bacteriana (infiltrados lobares densos con broncograma aéreo), apuntan con alta probabilidad a una etiología viral. Tradicionalmente se ha asociado la elevación de proteína C reactiva, procalcitonina e interleucina-6 a la infección bacteriana, aunque esto también se ha descrito en infecciones víricas⁴.

La introducción de las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el diagnóstico molecular ha supuesto un aumento de la detección de virus como agentes etiológicos respecto a los métodos tradicionales, especialmente las técnicas de PCR en tiempo real. Actualmente existen diferentes paneles múltiples de PCR con distinta sensibilidad y especificidad que detectan múltiples patógenos, incluyendo virus y bacterias, y aumentan la probabilidad de identificar un microorganismo en una muestra del tracto respiratorio⁵. Aunque los paneles de detección múltiple son muy útiles, su valor predictivo aún no está claro, y el impacto del uso de estos paneles en mejorar el pronóstico de los pacientes aún no ha sido demostrado. La detección de un patógeno viral no descarta una coinfección bacteriana y, además, algunos patógenos pueden colonizar el tracto respiratorio, de manera que su detección no implica necesariamente infección. La detección de virus influenza, VRS y metapneumovirus es más frecuente en pacientes con neumonía que en pacientes asintomáticos, así como de parainfluenza y coronavirus, aunque en menor medida. Los rinovirus se asocian a neumonía en adultos, pero no en niños. Los adenovirus se asocian a neumonía generalmente en niños⁶.

Antes de la introducción de estos métodos, el diagnóstico se basaba en la detección mediante cultivo o microscopía de inmunofluorescencia de virus o antígenos víricos en muestras del tracto respiratorio, y en la detección de anticuerpos generados en el proceso de seroconversión tras la exposición a un patógeno.

Estrategias terapéuticas

En general, el tratamiento de las infecciones víricas es de soporte y, en algunos casos, especialmente para pacientes inmunocomprometidos, existen fármacos antivirales para tratamientos específicos, que se mencionan a continuación dentro de cada entidad particular. Cabe destacar que la evidencia disponible apunta a que el tratamiento esteroideo aumenta la mortalidad en el distrés respiratorio asociado a la infección por el virus de la gripe, al igual que en las infecciones por SARS y MERS. Sin embargo, el tratamiento esteroideo ha demostrado disminuir la mortalidad en pacientes con COVID-19.

Principales entidades particulares

Virus respiratorio sincitial

Virus ARN que produce epidemias estacionales en los meses de frío. Es el agente causal más frecuente de las infecciones del tracto respiratorio inferior en la infancia, produciendo la bronquiolitis aguda del lactante. Aunque en adultos no está clara su importancia, se trata de una entidad infraestimada y ha de sospecharse en pacientes hospitalizados con infección respiratoria del tracto inferior si están inmunocomprometidos o tienen más de 50 años. En adultos se ha descrito una alta morbimortalidad⁷. No hay ningún tratamiento aprobado que haya demostrado disminuir la mortalidad. No obstante, la ribavirina inhalada se puede usar en casos graves en lactantes y niños pequeños, y también podría tener un potencial terapéutico en casos graves de síndrome de dificultad respiratoria aguda en adultos, secundario a una infección por VRS.

Rinovirus

Es un virus ARN responsable de la mayoría de los casos del resfriado común, predominando en épocas de transición del verano al otoño y de la primavera al verano. Los niños son el mayor reservorio para este virus. Tiene una incubación corta de 1 a 4 días. Aunque no se asocia con una tasa elevada de complicaciones directas, sí puede tener un papel importante en las agudizaciones asmáticas y de otras enfermedades respiratorias crónicas. Su papel como agente etiológico de neumonías sigue en debate, pero podría tener un papel importante en las infecciones respiratorias de la vía aérea inferior en ancianos e inmunocomprometidos⁸.

Virus de la influenza. Gripe

La gripe es una infección respiratoria aguda altamente contagiosa causada por los virus de la influenza, siendo los tipos A y B los causantes de las epidemias estacionales. Aparece principalmente en invierno, en forma de brotes epidémicos

con distribución mundial. Tanto la gravedad como la mortalidad de esta infección aumentan en edades extremas de la vida, pacientes inmunodeprimidos o pacientes con enfermedades crónicas subyacentes. La infección se transmite a través de gotículas que contienen grandes cantidades del virus que se propagan a través de la tos y los estornudos y a través de las manos contaminadas. Recientemente se ha sugerido la posibilidad de que también se pueda transmitir a través de pequeños aerosoles con la simple respiración⁹.

Los virus de la influenza A se clasifican en subtipos en función de las combinaciones de dos proteínas de su superficie, la hemaglutinina y la neuraminidasa, teniendo una gran capacidad para producir cambios en las características antigénicas de estas glicoproteínas. Los subtipos actualmente circulantes en el ser humano son el A(H1N1) y el A(H3N2). Todas las pandemias conocidas han sido causadas por virus gripales de tipo A. Los virus de la influenza tipo B tienen menos propensión a estos cambios.

La clínica, indistinguible de otras infecciones víricas, comienza de manera abrupta con fiebre, cefalea, mialgias y malestar general, acompañados de tos no productiva, odinofagia y rinorrea, tras un período de incubación de 1 a 4 días. La complicación principal de la gripe es la neumonía, que ocurre con más frecuencia en pacientes de alto riesgo, y la exacerbación de patologías respiratorias crónicas, con una importante morbimortalidad asociada. Se ha observado que hasta un tercio de los pacientes ingresados con infección por virus de la influenza desarrolla neumonía¹⁰. Se describen dos tipos de neumonía: la neumonía viral primaria por el virus de la influenza, la más grave y menos frecuente de las complicaciones de la gripe, que ha de sospecharse cuando los síntomas (fiebre, disnea, cianosis, etc.) persisten en vez de mejorar, y la neumonía secundaria bacteriana, en pacientes que empeoran tras una mejoría inicial, provocada principalmente por *S. pneumoniae* y *S. aureus*¹¹. Otras complicaciones incluyen miositis, rabdomiólisis, miocarditis, pericarditis o infarto de miocardio.

En general, no suele estar indicado el diagnóstico etiológico ante un síndrome gripal, reservándose para pacientes inmunodeprimidos o de alto riesgo de sufrir complicaciones. Se pueden utilizar test antigénicos rápidos pero, si existe la posibilidad, se prefiere el uso de técnicas moleculares, siendo la reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa (RT-PCR) la técnica más sensible y específica¹².

En pacientes leves sin alto riesgo de complicaciones, solo está indicado el tratamiento sintomático, mientras que en casos de presentación grave o afectación visceral estaría indicado un tratamiento específico precoz que debe iniciarse lo antes posible, dado que el mayor beneficio se obtiene cuando se inicia en las primeras 48 horas de la enfermedad. El tratamiento de elección es oseltamivir, un inhibidor de la neuraminidasa, en general en dosis de 75 mg por vía oral dos veces al día durante cinco días¹³. El tratamiento no debería posponerse a la confirmación diagnóstica, y debería iniciarse también en pacientes que llevan más de 48 horas con síntomas, especialmente en los hospitalizados. En cuadros graves, el oseltamivir sigue siendo el tratamiento de elección; el peramivir intravenoso podría usarse en pacientes que no toleran tratamientos por vía oral.

TABLA 2

Factores de alto riesgo de complicaciones derivadas de la gripe

Personas mayores de 65 o menores de 2 años
Diabetes mellitus
Enfermedad oncológica activa
Enfermedades hematológicas
Gestantes y puérperas (hasta 2 semanas tras el parto)
Obesidad mórbida
Inmunodepresión (incluyendo VIH si el recuento de CD4 es inferior de 200 células/microl)
Patología pulmonar crónica (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística)
Patología renal o hepática crónica
Enfermedad neurológica que compromete el correcto manejo de las secreciones respiratorias
Patología cardíaca crónica (exceptuando hipertensión arterial)

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

La principal estrategia de prevención es la vacunación, dirigida anualmente a las personas de mayor riesgo de sufrir complicaciones (tabla 2) y a las personas con riesgo de transmitir la infección a individuos vulnerables, como los profesionales sanitarios.

Virus del herpes. Virus de la varicela zóster

El virus de la varicela zóster (VVZ) es uno de los ocho virus del grupo herpes que producen enfermedad en el ser humano. Pertenece a la familia *Herpesviridae*, subfamilia *alpha-herpesvirus*. Su característica principal es que permanece latente en las neuronas de los ganglios sensitivos. La infección primaria, conocida como varicela, produce un exantema vesicular característico, pruriginoso, con lesiones cutáneas (máculas, vesículas, pústulas), mientras que la reactivación de VVZ latentes produce una infección cutánea localizada conocida como herpes zóster. Las infecciones primarias no complicadas se inician con unos pródomos que incluyen fiebre, malestar general, faringitis y pérdida de apetito, seguido de la aparición del *rash* vesicular, con una alta contagiosidad a través de las secreciones respiratorias o por el contacto directo con las lesiones cutáneas. Esta primoinfección genera inmunidad permanente.

Es una enfermedad generalmente leve en niños, pero en algunos casos, fundamentalmente en adultos inmunodeprimidos, puede aparecer neumonía varicelosa como complicación. Su impacto es considerable en adultos, especialmente en fumadores y en mujeres embarazadas, aunque es menos frecuente desde la introducción de la vacuna. Se inicia a la semana de aparición de las lesiones, cursa con tos seca, disnea y ocasionalmente hemoptisis, y puede desarrollar un infiltrado intersticial bilateral con hipoxemia de alto riesgo.

El diagnóstico generalmente es clínico, y solo en caso de complicaciones graves estaría indicado el uso de serología, PCR, inmunofluorescencia o cultivo vírico. En niños menores de 12 años con infecciones no complicadas y con bajo riesgo de complicaciones, no se suele recomendar un tratamiento antiviral. En pacientes inmunocomprometidos o que se presentan complicaciones derivadas de la varicela, se recomienda el tratamiento con aciclovir intravenoso. En adultos inmunocompetentes con infecciones no complicadas, podría iniciarse el tratamiento con valaciclovir vía oral, puesto

que requiere menos dosis y tiene la misma actividad que aciclovir.

A la familia de alfa-herpesvirus también pertenecen los virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) y tipo 2 (VHS-2). La neumonitis producida por estos virus afecta sobre todo a pacientes inmunodeprimidos, y rara vez a inmunocompetentes, pudiendo producir cuadros de extrema gravedad. Todo paciente con sospecha de primoinfección por VHS debe ser tratado en las primeras 72 horas de la aparición de los síntomas. Los fármacos activos son aciclovir, famciclovir y valaciclovir (los tres con similar eficacia), aunque en el caso de la afectación extragenital, al estar indicado el tratamiento intravenoso, se administra aciclovir.

El virus de Epstein-Barr (VEB) tiene una doble cadena de ADN encapsulada en una cápside icosaédrica y es el agente responsable de la mononucleosis infecciosa, aunque también está asociado al desarrollo de linfomas de células B, linfomas de células T, linfoma de Hodgkin y carcinoma nasofaríngeo. La mononucleosis suele afectar a personas jóvenes con un cuadro de fiebre, odinofagia y datos de inflamación faríngea con amigdalitis exudativa y linfadenopatías cervicales. Aunque la evolución es generalmente buena, pueden presentarse diversas complicaciones potencialmente fatales de tipo hematológico, neurológico o respiratorio, en forma de neumonitis y obstrucción de la vía aérea superior por hiperplasia linfoide y edema de la mucosa (1%-3% de los casos).

Los beta-herpesvirus incluyen al citomegalovirus (CMV), virus del herpes humano tipo 6 (VHH-6) y tipo 7 (VHH-7). El CMV es muy frecuente en pacientes inmunocompetentes, y es la segunda causa de síndrome mononucleósido después del VEB. Su evolución es benigna y autolimitada, aunque puede persistir la astenia durante meses. Se han descrito múltiples complicaciones (1,7%-5,2%) de diversa gravedad, principalmente gastrointestinal, neurológica, hematológica y respiratoria. Después de la infección primaria, el virus queda latente en las células. La reactivación de la enfermedad por CMV en pacientes trasplantados o inmunodeprimidos da lugar a cuadros graves, como la neumonía. El tratamiento de elección para la neumonitis por CMV es el ganciclovir intravenoso. El VHH-6 puede provocar una primoinfección conocida como exantema súbito o sexta enfermedad, con afectación respiratoria en pacientes inmunodeprimidos. El VHH-7 no tiene claramente definido su papel patógeno.

Otras entidades

El metapneumovirus es un virus ARN que afecta exclusivamente a seres humanos. Es una causa frecuente de neumonía en niños y ancianos¹⁴, y en algunos casos en adultos. Habitualmente produce infiltrados pulmonares focales o segmentarios, con cuadros de mayor gravedad en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en aquellos con trasplante de órgano sólido. La rivabirina intravenosa es efectiva para el tratamiento en pacientes con trasplante de pulmón.

El virus parainfluenza es un virus ARN y tiene variabilidad estacional. Son una causa importante de morbimortalidad en niños. Es el agente causal más frecuente del crup en niños, pero el espectro clínico de la infección es amplio, desde infección respiratoria alta hasta un cuadro clínico indistinguible de la bronquiolitis ocasionada por el VRS, siendo el segundo

agente causal en frecuencia. En adultos suele producir cuadros respiratorios de la vía aérea superior leves, pero pueden afectar también a la vía aérea inferior con cuadros graves, especialmente en pacientes inmunocomprometidos¹⁵.

Los coronavirus son virus ARN que suponen la segunda causa más frecuente del resfriado común (15%), con una distribución mundial y estacional. También producen neumonía y bronquiolitis en niños, otitis y exacerbaciones asmáticas, así como neumonía y bronquitis grave en ancianos y pacientes inmunodeprimidos. En el año 2002, se produjo una epidemia originada en China conocida como *severe acute respiratory syndrome* (SARS), producida por un coronavirus que fue identificado como SARS-CoV. El *Middle East respiratory syndrome* (MERS) es otra enfermedad respiratoria viral producida por otro coronavirus, el MERS-CoV, originada en Arabia Saudí en 2012. A esta familia pertenece el SARS-CoV-2, responsable de la COVID-19.

El adenovirus es un virus ADN que, aunque puede causar un amplio espectro de infecciones, habitualmente leves, a nivel respiratorio se caracteriza por ser el responsable de hasta el 5% de las infecciones respiratorias altas y el 10% de las neumonías en niños.

Los enterovirus son importantes patógenos para el hombre, principales agentes productores de meningitis linfocitaria, generalmente benigna. También pueden producir cuadros respiratorios (infecciones respiratorias de las vías altas, bronquitis, bronquiolitis, neumonías), encefalitis o meningoencefalitis, exantemas, enfermedad mano-boca-pie (HFMD) y conjuntivitis hemorrágica aguda.

El virus del sarampión es un *Paramyxovirus* ARN de cadena sencilla. La neumonía es la causa más común de muerte asociada al sarampión en niños (6%). Las infecciones respiratorias ocurren con mayor frecuencia entre los menores de 5 años y mayores de 20. Las complicaciones pulmonares incluyen bronconeumonía, laringotraqueobronquitis (crup) y bronquiolitis. También se ha asociado al desarrollo de bronquiectasias que predisponen a infecciones respiratorias recurrentes. La sobreinfección bacteriana ocurre hasta en el 5% de los casos.

Neumonía en la COVID-19

En diciembre de 2019 se identificó un nuevo coronavirus como la causa de un grupo de casos de neumonía en Wuhan (China), caracterizados por una infección del tracto respiratorio superior que evolucionaba rápidamente a neumonía bilateral y fallo respiratorio. Esta enfermedad se extendió en forma de epidemia hasta convertirse rápidamente en una pandemia global. La OMS designó a esta enfermedad como COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) y, actualmente, el virus responsable es conocido como SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Desde el inicio de la pandemia, se han confirmado más de 300 millones de casos en todo el mundo a inicios del año 2022, y se han descrito seis períodos u «olas» en nuestro país hasta este momento. El conocimiento del que disponemos sobre la COVID-19 ha ido evolucionando y aumentado a gran velocidad desde su inicio, de manera que toda la información tratada a continuación seguirá evolucionando con toda seguridad.

TABLA 3

Variantes importantes del SARS-CoV-2

Nombre (OMS)	Linaje	Lugar de detección	Características
Alpha	B.1.1.7	Reino Unido	Transmisión aumentada un 50%-70% Potencial aumento de la gravedad RNA detectable durante más tiempo
Beta	B.1.135	Sudáfrica	Transmisión aumentada un 50%
Gamma	P.1	Japón/Brasil	Potencial aumento de la transmisión
Delta	B.1.617.2	India	Transmisión aumentada comparado con Alpha Potencial aumento de la gravedad Potencial reducción de la efectividad de las vacunas a la enfermedad sintomática (sin impacto sobre la efectividad a la enfermedad grave)
Épsilon	B.1.427, B.1.429	California	Transmisión aumentada un 20%
Ómicron	B.1.1.529	Botswana/Sudáfrica	Aparentemente mayor replicación que delta Aparente menor riesgo de enfermedad severa Reducción de la actividad de algunos anticuerpos monoclonales

Virología

Los coronavirus son agentes muy prevalentes, con una gran diversidad genética y capacidad de recombinación que posibilita la emergencia de nuevos agentes. El SARS-CoV-2 pertenece a los *Betacoronavirus* y es un virus ARN de hebra positiva con una envoltura de tamaño mediano. La proteína S (*spike*) de superficie produce una imagen característica en forma de corona al microscopio electrónico que da nombre a este virus. La secuencia de ARN del virus indica que el SARS-CoV-2 es probablemente un patógeno zoonótico que se originó en un murciélago; sin embargo, se desconoce si el virus se transmite directamente desde los murciélagos o a través de un huésped intermedio. En los últimos meses, han surgido diversas variantes del SARS-CoV-2 con una potencial mayor transmisibilidad, patogenicidad o capacidad de escape inmunológico a las vacunas. Las principales variantes descritas hasta el momento se resumen en la tabla 3.

Se estima una frecuencia de coinfección de SARS-CoV-2 del 3%-7% con otros virus¹⁶ (más frecuentemente VRS e Influenza A), y alrededor del 7% con bacterias, especialmente atípicas¹⁷ (sobre todo *M. pneumoniae*) (ver la actualización titulada: «Neumonías bacterianas no neumocócicas (II). Infecciones por *Mycoplasma* y *Chlamydia*» en esta misma unidad temática).

Aspectos epidemiológicos

El período de incubación suele ser de 5 a 7 días (fase asintomática). La transmisión podría producirse durante los últimos días de este período, aunque es más frecuente durante la fase sintomática de la enfermedad, a partir del séptimo día de adquirir la infección. La probabilidad de transmisión disminuye a partir de los 10 días del inicio de los síntomas, coincidiendo con el descenso de la carga viral en secreciones respiratorias, especialmente en pacientes inmunocompetentes con cuadros leves.

La principal vía de transmisión del SARS-CoV-2 es persona-persona, a través de partículas respiratorias que se generan con la tos, los estornudos o al hablar, o al entrar en contacto directo con mucosas. En principio, se trata de aerosoles de corta distancia de vuelo, y la mayoría de los episodios de transmisión parecen ocurrir a distancias cortas de 1,5-2 metros tras contactos prolongados. La infección también puede ocurrir por contacto de las manos contaminadas con mucosas (ojos, nariz o boca), aunque las superficies contaminadas no parecen ser la vía principal de transmisión.

Tras el diagnóstico, el paciente con COVID-19 ha de guardar las necesarias medidas de aislamiento para prevenir la transmisión. En la mayoría de los casos, el aislamiento se mantendrá hasta transcurridos tres días desde la resolución de la fiebre y del cuadro clínico, con un mínimo de 10 días desde el inicio de los síntomas, sin ser necesaria la realización de una PCR para levantar el aislamiento. En pacientes que precisan ingreso hospitalario, podrán recibir el alta hospitalaria si su situación clínica lo permite, aunque su PCR siga siendo positiva, pero se deberá mantener el aislamiento domiciliario con monitorización de su situación clínica, al menos 14 días desde el inicio de los síntomas. En caso de enfermedad grave o inmunodepresión, este período se puede alargar.

Aproximadamente, el 81% de los casos de COVID-19 son leves y no precisan atención hospitalaria, mientras que el 14% son graves (requiriendo ingreso hospitalario con neumonía), y el 5% son casos muy graves (con ingreso en la UCI)¹⁸. En cuanto al pronóstico, la mortalidad de la enfermedad es muy variable, y oscila entre el 1% y el 3,5%, siendo superior en función de la edad y de las comorbilidades. En pacientes con más de 70 años, la letalidad estimada puede superar el 4%¹⁹, alcanzando el 50% en los pacientes críticos. Conviene señalar que los pacientes con edades superiores a 60 años representan apenas el 20% del total de casos, mientras que suponen una parte muy importante de los ingresos y fallecimientos totales²⁰.

Mecanismos patogénicos

El SARS-CoV-2 penetra en la célula utilizando como punto de anclaje la espícula viral y como receptor la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), que en condiciones normales degrada la angiotensina 2 para conseguir efectos vasodilatadores, antifibrosis y antiinflamatorios. En el tejido pulmonar sano, la ECA-2 se expresa en las células epiteliales alveolares. La inhibición de esta enzima por parte del virus provocaría un desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona²¹, de manera que los casos graves de COVID-19 presentan niveles muy elevados de angiotensina II, que se han correlacionado asimismo con la carga viral del SARS-CoV-2 y el daño pulmonar. Ciertos órganos son más vulnerables por su capacidad de expresar ECA-2, como pulmón, corazón, esófago, riñón, vejiga o íleon; esto explicaría una parte importante de las manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad. La escasa expresión de ECA-2 en el epitelio de las fosas nasales de los niños es una de las razones de que sean menos susceptibles a la enfermedad.

La infección por el virus activa el sistema inmune innato, desencadenando una respuesta inmunológica excesiva que podría estar relacionada con una mayor lesión pulmonar y peor evolución clínica. Cuando la respuesta inmune no es capaz de controlar eficazmente el virus, como en los ancianos con un sistema inmune debilitado, el virus se propagaría de forma más eficaz, produciendo daño tisular pulmonar, con una activación de macrófagos y granulocitos y una liberación masiva de citoquinas proinflamatorias. En pacientes con infección grave por el SARS-CoV-2 se ha descrito una mayor proporción de células T CD4+ y niveles elevados de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias²².

Esta hiperactivación, denominada síndrome de liberación de citoquinas, resulta insuficiente para controlar la infección y produce una depleción linfocitaria que se traduce clínicamente en linfopenia e hiperferritinemia. Se generan grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, IL-2 o TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa), liberadas por los neutrófilos, macrófagos y mastocitos activados. Este síndrome estaría relacionado con el desarrollo de distrés respiratorio agudo, que supone la principal causa de mortalidad en esta infección²³.

Esta activación descontrolada del sistema inmune y la consecuente tormenta de citoquinas provocaría el desarrollo de una coagulopatía de consumo secundaria a la infección, que favorece los fenómenos trombóticos y contribuye al estado de hipercoagulabilidad que se observa en la COVID-19. Se produce daño del sistema microvascular y se activa el sistema de coagulación e inhibición de la fibrinólisis, observándose niveles elevados de dímero D y fibrinógeno, que van ligados a la gravedad de la enfermedad. La trombina generada en la activación del sistema de coagulación puede inducir al endotelio vascular a producir más IL-6, así como otras citoquinas, de manera que la tormenta de citoquinas y las alteraciones de la coagulación se retroalimentan.

Factores de riesgo

Los cuadros graves de COVID-19 pueden ocurrir a cualquier edad y en pacientes sin antecedentes relevantes, pero el riesgo de mortalidad está aumentado en pacientes ancianos, varones o pacientes con comorbilidades. Aunque se ha propuesto el uso de varios *scores* y herramientas para calcular el riesgo de la infección, ninguno ha sido evaluado prospectivamente para su uso clínico de momento. Los principales factores de riesgo son:

1. Edad avanzada: los adultos de mediana y avanzada edad son los más afectados, y, en general, con cuadros más graves y con mayor mortalidad asociada²⁴.

2. Comorbilidades: la mortalidad puede llegar a ser hasta 12 veces superior en pacientes con comorbilidades (tabla 4)²⁵. Cabe destacar que la hipertensión y el asma, comorbilidades muy frecuentemente encontradas en pacientes con COVID-19, son posibles factores de riesgo, pero la evidencia científica es más escasa y contradictoria para demostrar su asociación con enfermedad grave.

3. Sexo masculino.

TABLA 4

Principales comorbilidades asociadas a la COVID-19 grave

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otras enfermedades pulmonares (enfermedades intersticiales, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, etc.)
Diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2
Enfermedad renal crónica
Enfermedades cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, cardiomiopatías, etc.)
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²) y sobrepeso (IMC entre 25 y 29 kg/m ²)
Tabaquismo activo e inactivo
Enfermedad cerebrovascular
Cáncer
Enfermedades neurológicas (incluyendo demencia)
Infección por el VIH
Trasplante de órgano sólido o de precursores hematopoyéticos
Uso de corticoides o tratamiento inmunosupresor
Abuso de drogas
Anemia falciforme
Embarazo
Síndrome de Down
Niños con ciertas enfermedades subyacentes (genéticas, neurológicas, metabólicas, congénitas, cardíacas, diabetes, asma, etc.)

IMC: índice de masa corporal; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

4. Factores socioeconómicos y demográficos. Se ha registrado un mayor número de casos y muertes en población de raza negra, latina y asiática, que podría estar relacionada también con desigualdades socioeconómicas.

5. Alteraciones analíticas. Se ha relacionado con un peor pronóstico la linfopenia, trombocitopenia, insuficiencia renal aguda, la elevación de transaminasas, LDH (lactato deshidrogenasa), reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, ferritina), citoquinas (IL-6, TNF- α , etc.), dímero D (más de 1 mcg/ml), TP (tiempo de protrombina), troponina y CPK (creatina-fosfoquinasa).

6. Factores genéticos. Se están estudiando distintos factores del huésped, como el grupo sanguíneo, el grupo A está asociado a mayor riesgo, mientras que el O se asocia a menor riesgo de infección y enfermedad grave.

Historia natural. Manifestaciones clínicas. Criterios pronósticos

La evolución de la infección se resume en tres posibles fases. La primera es una fase de infección temprana donde, tras la inoculación del virus, este se multiplica y se establece en el sistema respiratorio, fundamentalmente. Después se inicia una fase pulmonar, en la que se desarrolla neumonía y los síntomas asociados a la enfermedad. Por último, algunos pacientes alcanzarán una última fase de hiperinflamación sistémica extrapulmonar.

Como ya se ha mencionado, el período de incubación supone una fase inicial donde la mayoría de las personas no presenta síntomas o estos son muy leves. A partir del séptimo día, en los casos sintomáticos se inicia un cuadro de sintomatología general inespecífica. En España, con 18609 casos notificados²⁶, los síntomas más frecuentes fueron: fiebre (68,7%), tos (68,1%), dolor de garganta (24,1%), disnea (31%), escalofríos (27%), vómitos (6%), diarrea (14%) y otros síntomas respira-



Fig. 1. Radiografía de paciente con COVID. Obsérvese los extensos infiltrados intersticiales bilaterales.

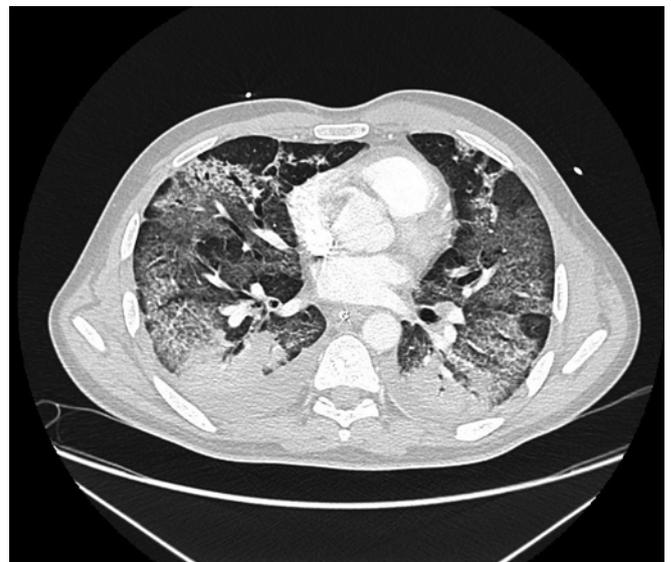


Fig. 2. Tomografía axial computarizada (TAC) pulmonar de paciente con COVID grave. Destacan los extensos infiltrados bilaterales en vidrio deslustrado con engrosamiento de los septos interlobulillares.

torios (4,5%). La tríada de fiebre, tos y disnea es la combinación de síntomas más frecuentes. La COVID-19 es una enfermedad claramente sistémica, con síntomas relacionados con distintos órganos (neurológicos, cardiológicos, dermatológicos, etc.). Las manifestaciones extrapulmonares de la COVID-19 se tratan en profundidad en la actualización titulada «Manifestaciones sistémicas y extrapulmonares en la COVID-19» en esta misma unidad temática.

Las pruebas de imagen radiológicas son muy heterogéneas, desde una radiografía de tórax normal en casos leves a pequeños infiltrados localizados en casos moderados, o los característicos infiltrados intersticiales bilaterales, periféricos y parcheados en casos moderados y graves (fig. 1). En las imágenes de tomografía computarizada (TC) se suelen observar infiltrados periféricos parcheados en vidrio deslustrado en el parénquima pulmonar (fig. 2). Los hallazgos analí-

tos principales son linfopenia, leucocitosis o leucopenia, trombocitosis o trombocitopenia en casos graves, elevación de reactantes de fase aguda (PCR, ferritina, dímero D, LDH), hipoxemia con o sin hipercapnia, alteraciones de las enzimas hepáticas y alteración de la función renal. En casos leves pueden no encontrarse estos hallazgos.

Un porcentaje de pacientes describe síntomas prolongados y recurrentes durante semanas o meses tras la infección por SARS-CoV-2, que se han denominado «COVID persistente». Los síntomas referidos son muy variados, incluyendo sintomatología sistémica, neurológica, gastrointestinal y respiratoria, entre otras posibilidades. La principal secuela de la infección es la fibrosis pulmonar secundaria al depósito de material hialino en las membranas alveolares y posterior infiltrado inflamatorio secundario al daño agudo pulmonar.

Crterios diagnósticos

En pacientes con un cuadro clínico y alteraciones radiológicas y analíticas compatibles con COVID-19, debemos confirmar la infección a través de la realización de una prueba diagnóstica. El diagnóstico es esencial, pues permite identificar a los pacientes con infección respiratoria aguda para iniciar un tratamiento específico, y además tiene una gran relevancia epidemiológica para aislar a los pacientes contagiosos, rastrear sus contactos y cortar las cadenas de transmisión. Integrar la detección del SARS-CoV-2 en el algoritmo diagnóstico de la infección respiratoria, junto con el resto de virus estacionales es, por tanto, esencial.

El diagnóstico molecular a través de pruebas de PCR es la prueba diagnóstica de referencia, aunque en la actualidad encontramos otras pruebas disponibles. Las muestras de elección para el diagnóstico son: exudado nasofaríngeo y/u orofaríngeo, exudado nasal, exudado del tracto respiratorio inferior, las heces o la saliva.

Pruebas moleculares

La sensibilidad de la PCR está entre el 85%-90% y su especificidad sobre el 99,5%. En general, se recomienda la muestra nasofaríngea por haber demostrado mayor sensibilidad. Existen falsos negativos que pueden estar en relación con la recogida o manejo inadecuados de la muestra, las mutaciones del virus o la inhibición de la PCR, o una recogida de la muestra demasiado temprana o demasiado tarde. El momento de mayor rentabilidad está entre 3 y 5 días desde el inicio de los síntomas. En situaciones de alta sospecha clínica, se puede repetir una toma de muestras de las vías bajas.

Uno de los principales problemas es que, a pesar de ser la técnica con mayor especificidad, no permite discriminar con precisión entre una infección aguda y una infección resuelta. La detección de ARN viral después de la resolución de los síntomas no está claramente asociada con una persistencia de infectividad prolongada²⁷. En la actualidad, se correlaciona la concentración de ARN viral con los ciclos de amplificación o Ct (*cycle threshold*) necesarios para la detección del virus en la RT-PCR; de manera que cuanto más alto es el Ct, menor es la concentración de ARN existente. Sin embargo, esta técnica no debería ser usada rutinariamente

para determinar el tiempo de retirada de medidas de aislamiento, dado que es una herramienta no estandarizada y no hay estudios clínicos que lo validen.

Pruebas antigénicas

Las pruebas de antígenos rápidos actuales en exudado nasofaríngeo que detectan la proteína de la nucleocápside dan un resultado fiable en unos 15 minutos. Hay varias marcas comerciales, pero en general suelen tener una sensibilidad superior al 70%, que en casos de alta carga viral puede llegar al 99%²⁸ en población sintomática con menos de 7 días de evolución de los síntomas. En cambio, en pacientes asintomáticos existe escasa evidencia sobre la sensibilidad, que puede ir del 50% al 90%, por lo que los test de antígenos no son una herramienta ideal para el cribado masivo de población asintomática. Sin embargo, algunos autores defienden que el test antigénico es la técnica que mejor se correlaciona con el cultivo viral y la contagiosidad²⁹, ya que la PCR puede persistir positiva durante un largo período sin implicar necesariamente contagiosidad.

Pruebas serológicas

La respuesta humoral que se desencadena tras la infección es a expensas de IgA e IgM, y una semana más tarde aparece la IgG. Llamativamente, se han descrito patrones atípicos³⁰ de seroconversión simultánea de IgM e IgG o incluso invertidos (con IgG antes que IgM), que podrían estar en relación con reacciones cruzadas con otros coronavirus. Existen test rápidos POC (*point-of-care*) que dan resultados en 15 minutos, pero su escasa fiabilidad hace que no deban utilizarse para el diagnóstico de enfermedad aguda. Los test actuales se basan en enzimoanálisis (ELISA) o quimioluminiscencia (CLIA) y aportan resultados mucho más fiables. La mayoría son cualitativos y algunos son cuantitativos, aunque se desconoce el valor real de esta cuantificación.

Los test serológicos se usan principalmente para estudios de seroprevalencia y para cuadros evolucionados compatibles con COVID-19, con pruebas diagnósticas de infección aguda negativas. Es importante tener en cuenta que las pruebas serológicas no deben usarse para el diagnóstico de infección aguda, ni para comprobar la inmunidad postvacunal, ni para definir inmunidad protectora, ni para modificar el uso de los equipos de protección individual o las medidas de distanciamiento social³¹.

Estrategias terapéuticas

El tratamiento de la COVID-19 se basa en oxigenoterapia, profilaxis antitrombótica, fármacos antivirales, corticoterapia y tratamientos inmunomoduladores.

En pacientes hospitalizados con insuficiencia respiratoria, se recomienda el uso de la mínima fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂) necesaria para conseguir una saturación, en términos generales, entre 90% y 96%. La hiperoxia debe evitarse. En general, las gafas nasales son suficientes, pero para cantidades superiores a 6 l/minuto, se recomienda el uso de mascarillas con efecto Venturi. Para pacientes con mayores necesidades de oxígeno, se pueden usar gafas nasales de

alto flujo o ventilación mecánica no invasiva. En casos críticos, será necesaria la intubación y la ventilación mecánica invasiva, cuyo uso no debería retrasarse rutinariamente esperando el fracaso de las terapias no invasivas.

Algunos estudios sugieren un alto grado de complicaciones tromboticas asociadas a la COVID-19, lo que justifica el uso de profilaxis antitrombótica para prevenir el tromboembolismo venoso, salvo contraindicación. Aunque es un tema muy debatido, en general se recomienda el tratamiento anticoagulante con dosis profilácticas³² en pacientes hospitalizados, incluso en enfermos críticos. Sin embargo, algunos estudios también muestran datos favorables al uso de dosis intermedias, e incluso anticoagulación en dosis plenas en pacientes no críticos³³.

En caso de considerar necesario un tratamiento broncodilatador, se recomienda el uso de inhaladores en lugar de nebulizaciones para prevenir la aerosolización del virus. En general, no debería interrumpirse el tratamiento en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores betaadrenérgicos, estatinas y ácido acetilsalicílico. Dado que no parece existir un alto porcentaje de sobreinfección bacteriana, la antibioterapia empírica no se recomienda rutinariamente y se reserva para casos seleccionados.

El tratamiento específico de la COVID-19 ha evolucionado y continúa modificándose. Siguiendo las recomendaciones actuales de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, en casos asintomáticos o leves no está indicado un tratamiento específico, mientras que en casos moderados o graves de COVID-19 se recomienda el uso de dexametasona, tocilizumab (si fallo clínico o de inicio simultáneo con dexametasona) y remdesivir, principalmente. El algoritmo completo de tratamiento de la enfermedad según la gravedad del paciente se expone en profundidad en el protocolo titulado «Tratamiento de la COVID-19 en pacientes con y sin indicación de ingreso hospitalario» incluido en esta misma unidad temática). A continuación, se describe la evidencia de las principales estrategias terapéuticas.

Antivíricos

Actualmente, el principal antiviral es remdesivir, un análogo de nucleótido que actúa inhibiendo la replicación del ARN. Se administra por vía intravenosa. Es el primer antiviral aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para tratar la COVID-19, pero no está recomendado por la OMS para tratar la COVID-19 por falta de evidencias firmes sobre su eficacia. Remdesivir está indicado en pacientes que precisen ingreso hospitalario y requieran oxígeno a bajo flujo (menos de 15 l/m), siempre que lleven menos de 10 días de evolución desde el inicio de los síntomas.

Según la evidencia actual, remdesivir acelera el tiempo de evolución hasta la recuperación clínica en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19, con un beneficio mayor en los que requieren oxígeno de bajo flujo. En pacientes con neumonía que requieren oxígeno (pero no ECMO ni ventilación mecánica), la eficacia es comparable con 5 días frente a 10 días de tratamiento. Actualmente no existe ningún ensayo clínico que demuestre una disminución estadísti-

camente significativa de la mortalidad con remdesivir³⁴. En el ensayo de mayor calidad científica publicado hasta ahora³⁵, solo se observó una diferencia significativa de la mortalidad en el subgrupo de pacientes que inicialmente requerían oxígeno a bajo flujo (mortalidad a 29 días del 4% y 12,7%, con remdesivir y con placebo, respectivamente), pero este era un análisis *post hoc*.

La ventana de uso de los antivirales es estrecha, durante los primeros días de replicación viral. El tratamiento ideal debería ser oral o inhalado, seguro, eficaz y barato, con el objetivo de tratar de manera precoz, especialmente en pacientes de alto riesgo. Hasta este momento no disponemos de ninguna opción con estas características, aunque hay fármacos en estudio como molnupiravir.

Corticoterapia

Los corticosteroides sistémicos han demostrado una reducción de la mortalidad en pacientes con COVID-19³⁶, especialmente en pacientes muy graves sometidos a ventilación mecánica³⁷ y, en menor medida, aunque también de manera significativa, en pacientes que precisan oxigenoterapia sin ventilación mecánica. Es importante señalar que, en casos leves que no precisan oxigenoterapia, no se puede descartar un efecto perjudicial del uso de corticoides y un aumento de la mortalidad³⁸, por lo que su uso no está recomendado en estos casos.

El corticosteroide con mayor grado evidencia es dexametasona, por lo que se recomienda su uso preferente, pero también se han utilizado hidrocortisona y metilprednisolona. Se postula que los corticosteroides ayudarían a disminuir el componente inflamatorio de la infección, pero no se puede descartar un efecto perjudicial produciendo una interferencia en el control de la replicación viral.

En general, se recomienda el uso de dosis bajas: dexametasona base 6 mg vía oral o dexametasona fosfato 7,2 mg vía intravenosa (dosis equivalentes). Aunque también se ha observado beneficio con dosis más altas, el efecto ha sido menor. La duración del tratamiento es de 7-14 días. Se desconoce si las pautas más largas son igual de seguras o eficaces.

Aunque existe un riesgo aumentado de infecciones secundarias al tratamiento esteroideo, no hay claros datos al respecto en la COVID-19. Sin embargo, en pacientes procedentes de áreas endémicas para *Strongyloides*, se recomienda descartar esta parasitosis, o su tratamiento previo a la administración de esteroides. Además, en todos los pacientes se deben monitorizar los niveles de glucosa durante el tratamiento.

Tocilizumab

Tocilizumab es un agente inmunosupresor que actúa inhibiendo la IL-6 con el objetivo de revertir el efecto de la tormenta de citoquinas. Aunque actualmente existen evidencias tanto a favor como en contra de su uso, ha demostrado una reducción significativa de la mortalidad en dos estudios aleatorizados^{39,40}. Por tanto, se recomienda el uso de tocilizumab, junto con dexametasona, en pacientes con saturación de oxígeno basal menor del 92% (o necesidades de oxigenoterapia) y que tengan una PCR igual o superior a 75 mg/l, o si necesitan oxigenoterapia de alto flujo y ventilación mecánica in-

vasiva o no invasiva. También se recomienda en pacientes que presentan un empeoramiento clínico a pesar del tratamiento con dexametasona. Sin embargo, en otros estudios más reducidos no se ha demostrado una disminución de la mortalidad con tocilizumab.

La dosis recomendada, en general, es de 6 a 8 mg/kg en dosis única intravenosa. Su uso está contraindicado si se sospecha coinfección bacteriana activa, o el recuento de neutrófilos es inferior a 1000/microl, recuento de plaquetas menor de 50000/microl, niveles de alanina aminotransferasa (ALT) 10 veces superior al límite normal o diverticulitis o situaciones de alto riesgo de perforación intestinal. Ha de usarse con precaución en pacientes inmunocomprometidos, pues hay escasa evidencia al respecto.

Otros tratamientos

Baricitinib. Es un inhibidor de la cinasa JAK, con efecto inmunomodulador y potencial efecto antiviral. Cierta evidencia indica una reducción de la mortalidad en casos graves. Su uso actualmente se puede plantear en el contexto de ensayos clínicos y en caso de contraindicación para corticoides y/o tocilizumab.

Plasma de convaleciente. No existe evidencia de beneficio clínico. Se ha propuesto su uso en pacientes hospitalizados en fases muy precoces de la enfermedad. Algunos estudios observacionales sugieren beneficio en pacientes inmunocomprometidos o con déficit en la producción de anticuerpos (tratamientos anti-CD20, neoplasias hematológicas, etc.), pero no hay evidencia robusta al respecto.

Anticuerpos monoclonales (casirivimab, imdevimab, bamlanivimab, sotrovimab). No han demostrado eficacia en disminuir la mortalidad en pacientes hospitalizados. En EE. UU. se usan en pacientes de alto riesgo de manera ambulatoria en fases precoces de la enfermedad. Aunque aún falta evidencia, podrían ser útiles en pacientes inmunocomprometidos seronegativos.

El déficit de vitamina D se ha asociado con enfermedad severa en algunos estudios, pero no se ha demostrado que su suplementación mejore el pronóstico.

Muchos tratamientos que fueron usados en la primera «ola» de la pandemia se desaconsejan en la actualidad, al no haber demostrado eficacia en ensayos clínicos. No se recomienda el uso de hidroxiclороquina, azitromicina, lopinavir/ritonavir ni interferón.

Vacunación

La vacunación es la estrategia más prometedora para controlar la pandemia, que ha demostrado eficacia en prevenir la infección sintomática por SARS-CoV-2. El objetivo de estas vacunas es la proteína S de la superficie del virus, necesaria para su entrada en la célula. En la actualidad existen varios tipos disponibles: vacunas de ARN mensajero, vacunas de virus inactivado, vacunas con vectores víricos y vacunas basadas en proteínas. Dado que la mayoría de los ingresos y fa-

llecimientos se encuentran entre los pacientes con edades superiores a los 60 años, es prioritaria la vacunación en este grupo etario.

Algunas de las nuevas variantes del virus tienen potencial de escape inmunológico. Las vacunas conservan actividad contra la variante Alpha (B.1.1.7), y parece haber disminuido contra las variantes Beta (B.1.351), Delta (B.1.617.2) y especialmente Ómicron (B.1.1.529), aunque sigue siendo alta la eficacia en prevenir la enfermedad grave. En el caso de Ómicron, los datos actuales sugieren que la vacunación tiene menor efectividad para prevenir enfermedad sintomática, aunque conserva la protección contra la enfermedad severa, especialmente entre las personas que han recibido una dosis *booster*. Por ello, se valora el uso de nuevas dosis de vacuna para potenciar la inmunidad.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Guía de práctica clínica
- ✓ Epidemiología

1. Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH. Viruses are prevalent in non-ventilated hospital-acquired pneumonia. *Respir Med.* 2017;122:76-80.
2. ● Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al; CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med.* 2015;373(5):415-27.
3. ●● Aliberti S, Dela Cruz CS, Amati F, Sotgiu G, Restrepo MI. Community-acquired pneumonia. *Lancet.* 2021;398(10303):906-19.
4. Dandachi D, Rodríguez-Barradas MC. Viral pneumonia: etiologies and treatment. *J Investig Med.* 2018;0:1-9.
5. Gilbert DN, Leggett JE, Wang L, Ferdosian S, Gelfer GD, Johnston ML, et al. Enhanced detection of community-acquired pneumonia pathogens with the BioFire®Pneumonia FilmArray®Panel. *J Diagn Microbiol Infect Dis.* 2021;99(3):115246.
6. Self WH, Williams DJ, Zhu Y, Ampofo K, Pavia AT, Chappell JD, et al. Respiratory viral detection in children and adults: Comparing asymptomatic controls and patients with community-acquired pneumonia. *J Infect Dis.* 2016;213(4):584-91.
7. Lee N, Lui GC, Wong KT, Li TC, Tse EC, Chan JY, et al. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clin Infect Dis.* 2013;57(8):1069.

8. Falsey AR, Walsh EE, Hayden FG. Rhinovirus and coronavirus infection-associated hospitalizations among older adults. *J Infect Dis.* 2002; 185:1338-41.
9. Yan J, Grantham M, Pantelic J, Bueno de Mesquita PJ, Albert B, Liu F, et al; EMIT Consortium. Infectious virus in exhaled breath of symptomatic seasonal influenza cases from a college community. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115(5):1081-6.
10. Garg S, Jain S, Dawood FS, Jhung M, Perez A, D'Mello T, et al. Pneumonia among adults hospitalized with laboratory-confirmed seasonal influenza virus infection—United States, 2005–2008. *BMC Infect Dis.* 2015;15:369.
11. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respirir Viruses.* 2016;10(5):394.
12. ● Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. **Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza.** *Clin Infect Dis.* 2019;68(6):e1.
13. Ng S, Cowling BJ, Fang VJ, Chan KH, Ip DK, Cheng CK, et al. Effects of oseltamivir treatment on duration of clinical illness and viral shedding and household transmission of influenza virus. *Clin Infect Dis.* 2010; 50(5):707.
14. Boivin G, Abed Y, Pelletier G, Ruel L, Moisan D, Côté S, et al. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new parainfluenza virus responsible for acute respiratory tract infections in all age groups. *J Infect Dis.* 2002;186(9):1330.
15. Russell E, Ison MG. Parainfluenza Virus in the Hospitalized Adult. *Clin Infect Dis.* 2017;65(9):1570-6.
16. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2): 266-75.
17. Davis B, Rothrock AN, Swetland S, Andris H, Davis P, Rothrock SG. Viral and atypical respiratory co-infections in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2020;1(4): 533-48.
18. ● Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention.** *JAMA.* 2020;323(13):1239-42.
19. ● Actualización n° 105. **Enfermedad por el coronavirus (COVID-19).** 14.05.2020, Ministerio de Sanidad.
20. ● Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, et al; **COVID-19@Spain Study Group; Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain.** *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(11): 1525-36.
21. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364-74.
22. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(2):327-31.
23. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;28:395(10229):1054-62.
24. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Science brief: Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlying-evidence-table.html> [Consultado Ago 2021].
26. Información científica-técnica. **Enfermedad por coronavirus, COVID-19.** Ministerio de Sanidad. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Actualización, 15 de enero 2021.
27. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: retrospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1443.
28. Merino P, Guinea J, Muñoz-Gallego I, González-Donapetry P, Galán JC, Antona Net al; Spanish Panbio™ COVID-19 validation group. Multicenter evaluation of the Panbio™ COVID-19 rapid antigen-detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(5):758-61.
29. Mina MJ, Parker R, Larremore DB. Rethinking Covid-19 test sensitivity - a strategy for containment. *N Engl J Med.* 2020 Nov 26;383(22):e120. doi: 10.1056/NEJMp2025631.
30. ● Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. **Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2.** *JAMA.* 2020;323(22):2249-51.
31. ● **CDC Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing in Clinical and Public Health Settings Updated Mar. 17, 2021.**
32. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angechaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *HJ Blood Adv.* 2021;5(3):872.
33. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):790-802.
34. ● **WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdoal Karim Q, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results.** *N Engl J Med.* 2021;384(6):497-511.
35. ● Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al; **ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report.** *N Engl J Med.* 2020; 383(19):1813-26.
36. ● Prescott HC, Rice TW. **Corticosteroids in COVID-19 ARDS: Evidence and hope during the pandemic.** *JAMA.* 2020;324(13):1292-5.
37. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA.* 2020;324:1330-41.
38. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.
39. ● **RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial.** *Lancet.* 2021;397(10285):1637-45.
40. ● **REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19.** *N Engl J Med.* 2021;384(16):1491-502.
41. Krause PR, Fleming TR, Longini IM, Peto R, Briand S, Heymann DL, et al. SARS-CoV-2 variants and vaccines. *N Engl J Med.* 2021;385(2): 179-86.