

Larissa Fernandes-Matano^{1a}, Irma Eloisa Monroy-Muñoz^{2b}, Luis Antonio Uribe-Noguez^{1c}, María de los Ángeles Hernández-Cueto^{1d}, Brenda Sarquiz-Martínez^{1e}, Héctor Daniel Pardavé-Alejandre^{1f}, Andrea Santos Coy-Arechavaleta^{1g}, Julio Elías Alvarado-Yaah^{1h}, Teresita Rojas-Mendoza³ⁱ, Clara Esperanza Santacruz-Tinoco^{4j}, Concepción Grajales-Muñiz^{3k}, Víctor Hugo Borja-Aburto^{5l}, José Esteban Muñoz-Medina^{1m}

Resumen

Introducción: el SARS-CoV-2 es un coronavirus que fue descrito por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan, China. Este virus causa una enfermedad que varía en un espectro de severidad que va desde casos asintomáticos hasta defunciones. Los casos más severos se asocian normalmente con algunas comorbilidades y con la edad del paciente. Sin embargo, existen pacientes que no son parte de estos grupos de riesgo y aun así desarrollan casos graves.

Objetivo: determinar la asociación entre las coinfecciones por SARS-CoV-2 y otros virus respiratorios y su desenlace clínico.

Material y métodos: se realizó RT-qPCR para determinar la presencia de 16 virus respiratorios en 103 casos confirmados de COVID-19. Se recolectaron datos demográficos y de comorbilidades, y se realizaron análisis estadísticos para determinar asociaciones con gravedad.

Resultados: el 13.6% de los casos (14/103) presentaron alguna coinfección, de estos, el 92% nunca requirió ingreso hospitalario, aun en aquellos casos en los que el paciente presentara comorbilidades y edad avanzada.

Conclusiones: estos resultados sugieren que la coinfección no está relacionada con un COVID-19 más grave y que, dependiendo del virus involucrado, incluso podría conducir a un mejor pronóstico. Estos hallazgos sientan las bases para nuevos estudios dirigidos a determinar el mecanismo biológico por el cual ocurre este fenómeno y a proponer las estrategias correspondientes para limitar la progresión a casos severos de COVID-19.

Abstract

Background: SARS-CoV-2 is a coronavirus described for the first time in China, in December 2019. This virus can cause a disease with a very variable spectrum that ranges from asymptomatic cases to deaths. The most severe cases are normally associated with comorbidities and with the age of the patient. However, there are patients who are not part of these risk groups and develop severe cases.

Objective: To determine the association between coinfections by SARS-CoV-2 and other respiratory viruses and their clinical outcome.

Material and methods: RT-qPCR was performed to determine the presence of 16 respiratory viruses in 103 confirmed COVID-19 cases. Demographic and comorbid data were collected, and statistical analyzes were performed to determine associations with severity.

Results: Of the 103 analyzed cases, 14 (13.6%) presented a coinfection, of these, 92% did not require hospitalization, even in those cases in which the patient presented advanced age and some comorbidities.

Conclusions: These results suggest that coinfection of SARS-CoV-2 and other respiratory viruses is not related to a more severe form of COVID-19 and, in some cases, depending on the virus involved, it could even lead to a better prognosis. These findings lay the foundations for the development of new studies that could determine the biological mechanism of this phenomenon.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Laboratorios de Vigilancia e Investigación Epidemiológica, Laboratorio Central de Epidemiología. Ciudad de México, México.

²Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinoza de los Reyes", Departamento de Genética y Genómica Humana, Laboratorio de Genómica. Ciudad de México, México.

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Dirección de Prestaciones Médicas, Coordinación de Control Técnico de Insumos. Ciudad de México, México.

⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Control Técnico de Insumos, División de Laboratorios de Vigilancia e Investigación Epidemiológica. Ciudad de México, México.

⁵Secretaría de Salud, Instituto de Salud para el Bienestar. Ciudad de México, México.

ORCID: [0000-0001-7599-1046^a](#), [0000-0001-8737-8935^b](#), [0000-0003-2452-782X^c](#), [0000-0003-2710-8305^d](#), [0000-0003-1931-0781^e](#), [0000-0002-9782-035X^f](#), [0000-0001-7096-2545^g](#), [0000-0002-7230-9045^h](#), [0000-0002-6658-1739ⁱ](#), [0000-0003-0039-986X^j](#), [0000-0001-7923-5344^k](#), [0000-0002-7333-5798^l](#), [0000-0002-1289-4457^m](#)

Palabras clave
Infecciones por Coronavirus
Coinfección
Enfermedades Respiratorias
SARS-CoV-2

Keywords
Coronavirus Infections
Coinfection
Respiratory Tract Diseases
SARS-CoV-2

Fecha de recibido: 04/05/2021

Fecha de aceptado: 11/08/2021



Comunicación con:
José Esteban Muñoz Medina



Teléfono:
01 52 (55) 5726 1700
ext. 26260.



Correo electrónico:
eban10@hotmail.com

Introducción

Los coronavirus (CoVs) circulan principalmente en aves y mamíferos, pero en ocasiones pueden evolucionar, cruzar la barrera entre especies y ser capaces de infectar a los humanos.¹ Hasta hace un año se conocían seis especies diferentes de CoVs que afectan a los humanos (-229E, -NL63, -OC43, -HKU1, SARS y MERS).² Sin embargo, en diciembre de 2019 comenzaron a aparecer casos de neumonía sin causa conocida, vinculados epidemiológicamente a un mercado de pescado y animales en Wuhan, provincia de Hubei, China. Más tarde, a través de la secuenciación genética de los aislamientos obtenidos de los pacientes, se identificó al agente etiológico como una nueva especie de CoV, cercano genéticamente a los CoVs de los murciélagos, el cual se denominó SARS-CoV-2, y la enfermedad que causa como COVID-19.^{3,4,5}

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró como pandemia el brote de COVID-19 y hasta el 6 de abril de 2021 ya habían sido reportados más de 131 millones de casos confirmados en todo el mundo. Los principales síntomas clínicos de los casos confirmados son fiebre, tos, falta de aire, fatiga y síntomas gastrointestinales.⁶

Actualmente, se sabe que las manifestaciones clínicas de esta nueva enfermedad pueden variar, desde ser asintomáticas hasta una enfermedad respiratoria grave, con disfunción multiorgánica, donde la edad avanzada y algunas comorbilidades, como la diabetes y la hipertensión, parecen asociarse a casos más severos y la muerte.^{6,7,8} Aun así, existen casos de defunciones por SARS-CoV-2 que no se explican por la presencia de estos factores, por lo que todavía no está claro qué otros factores podrían contribuir al desarrollo de síntomas más severos y la necesidad de hospitalización. Algunos investigadores proponen, por ejemplo, que una de las causas para los casos graves sin explicación aparente podría atribuirse a predisposiciones genéticas vinculadas al gen que codifica la enzima convertidora de angiotensina 2 de la proteína de la superficie celular (ACE2), la cual es usada por el SARS-CoV-2 para ingresar a las células de las vías respiratorias,⁹ sin embargo, nuestro grupo se interesó en investigar otras variables capaces de explicar estos casos.

Debido a que la pandemia ocasionada por SARS-CoV-2 ha pasado ya por dos temporadas de influenza, las cuales también son las temporadas de mayor incidencia de otros virus respiratorios, en este trabajo decidimos evaluar si la severidad de los casos confirmados de COVID-19 pudiera estar relacionada con casos de coinfección.

Material y métodos

Diseño del estudio

Para evaluar si la coinfección de SARS-CoV-2 con otros virus respiratorios está asociada a una mayor severidad de los casos de COVID-19 en México, se planteó un estudio donde se analizaron muestras de exudado faríngeo recibidas por el Laboratorio Central de Epidemiología (LCE), que resultaron positivas a SARS-CoV-2. Hasta el 30 de marzo de 2020, el LCE había recibido 1915 muestras de casos sospechosos de COVID-19, siendo que, de estos casos, 277 resultaron positivos. De estas, 103 contaban con material biológico suficiente para llevar a cabo la identificación por RTq-PCR de otros 16 virus respiratorios (Human Respiratory Syncytial Virus (HRSV), Human Parainfluenza Virus 1-4 (HPIV 1-4), Influenza Virus A (Inf A), Influenza Virus B (Inf B), Human Mastadenovirus (HMdV), Rhinovirus (RV), Enterovirus (EV), Human Metapneumovirus (HMPV), Primate Bocaparvovirus (PBpV), Human Coronavirus 229E (HCoV 229E), Human Coronavirus OC43 (HCoV OC43), Human Coronavirus NL63 (HCoV NL63), Human Coronavirus HKU1 (HCoV HKU1).

Adicionalmente, se evaluaron otros factores que podrían contribuir al aumento de la gravedad de los casos analizados como, por ejemplo: la edad, el sexo, la presencia comorbilidades (diabetes, hipertensión, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, EPOC, asma, obesidad y anemia hemolítica) y la carga viral del SARS-CoV-2 al inicio de los síntomas.

Las 103 muestras analizadas tuvieron un resultado positivo previo para SARS-CoV-2 por RT-qPCR y cumplieron con la siguiente definición caso: persona de cualquier edad que en los últimos 7 días haya presentado al menos dos de los siguientes síntomas: tos, fiebre o cefalea, acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas: disnea, artralgias, mialgias, odinofagia/ardor faríngeo, rinorrea, conjuntivitis, o dolor torácico.

Para cada uno de los casos estudiados se cuenta con los datos del estado clínico inicial de los pacientes al momento de la toma de muestra y el desenlace final de la enfermedad.

Extracción de ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos totales se obtuvieron a partir de 200 µL de muestras de exudado faríngeo tomadas con un hisopo Dacron (Copan Diagnostics, Corona, California, EUA. Catálogo: 159C), en medio de transporte viral (BD™ Universal Viral Transport System, East Rutherford, Nueva

Jersey, EUA. Catálogo: 220220) y almacenados a -80°C hasta el momento de su uso. Para la extracción de los ácidos nucleicos totales se utilizó la tecnología automatizada MagNA Pure LC 2.0 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania) y el estuche MagNA Pure LC (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania. Catálogo: 03038505001) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Identificación de SARS-CoV-2 y de coinfecciones virales mediante RT-qPCR

Los virus se evaluaron de acuerdo con los Lineamientos para la Vigilancia por el Laboratorio de la Influenza y Otros Virus Respiratorios, del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos “Dr. Manuel Martínez Báez” (InDRE)¹⁰ y con la metodología de Corman *et al.*¹¹ Se usó el estuche SuperScript™ III Platinum® One-Step RT-qPCR System Kit (Invitrogen, Carlsbad, California, EUA. Catálogo: 12574035) para la amplificación del material genético viral en equipos 7500 Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems®, Foster City, California, EUA). Los virus se evaluaron en reacciones uniplex con la siguiente mezcla de reacción: 12.5 μl de 2x mezcla de reacción, 0.5 μl de cada cebador y sonda, 0.5 μl de enzima, 5.5 μl de agua libre de RNAsa y 5 μl de ácidos nucleicos totales. Se utilizaron las siguientes condiciones de termociclado: un ciclo de 50°C durante 15 min y 95°C durante 2 min, 45 ciclos de 95°C durante 15 segundos y 60°C durante 30 segundos (en el caso de SARS-CoV-2), y de 55°C durante 1 min (en el caso de los otros virus evaluados). La secuencia de los iniciadores y sondas utilizadas, así como la concentración de trabajo de cada uno se muestra en el cuadro I.

Controles de reacción e interpretación

Se usaron liofilizados de RNA y DNA (AmpliRun® Vircell. Granada, España) como controles positivos para todos los virus evaluados. Se consideró como resultado positivo toda aquella muestra que presentó amplificación para cualquiera de los marcadores virales ($\text{Ct} < 37$) y el control RP, y como resultado negativo toda aquella muestra sin amplificación para los marcadores virales, pero con amplificación para el control RP.

Cuantificación de la carga viral de SARS-CoV-2

Para la determinación de la carga viral absoluta de SARS-CoV-2, se generó una curva estándar de 8 puntos de la región SARBECO_E (cuadro I) utilizando diluciones 1:10 a partir de un *stock* de concentración conocido (1×10^{10} a 1×10^3). Para la

retrotranscripción y amplificación de la región mencionada se utilizó el estuche SuperScript™ III Platinum® One-Step RT-qPCR System Kit (Invitrogen, Carlsbad, California, EUA. Catálogo: 12574035) en equipos 7500 Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems®, Foster City, California, EUA). El valor de la R2 de la curva generada fue de 0.997.

Análisis estadístico

Se utilizó la estadística descriptiva para el reporte de las frecuencias y los promedios fueron dados con un intervalo de confianza del 95%. Las pruebas de Chi cuadrada de homogeneidad e independencia y la prueba exacta de Fisher se utilizaron para comparar variables categóricas (los valores de $p < 0.05$ se tomaron como significativos). El análisis de la varianza (ANOVA), así como la prueba *t* de Student o *U* de Mann-Whitney se utilizaron para la comparación de las variables cuantitativas, según fuera el caso. Los análisis se realizaron con el programa IBM SPSS Statistics 24.0 y los gráficos fueron generados con el programa Microsoft® Excel® 2010.

Resultados

Análisis demográfico

De los 103 casos de COVID-19 analizados, 74 (71.8%) eran pacientes ambulatorios que nunca necesitaron hospitalización; 12 (11.7%) eran pacientes que se recuperaron pero que en algún momento presentaron cuadros más graves y necesitaron hospitalización en el transcurso de la enfermedad, y 17 (16.5%) eran pacientes que necesitaron hospitalización y fallecieron. Con respecto al sexo, 62 eran hombres (60.2%) y 41 eran mujeres (39.8%). El promedio de edad fue de 44.4, en un rango de 6 a 85 años. La población se dividió en 4 grupos etarios de acuerdo con las cartillas de salud del IMSS. Siguiendo esta clasificación, los casos se distribuyeron de la siguiente manera: 1 caso corresponde a niños de 0 a 9 años (0.9%), 1 a jóvenes de 10 a 19 años (0.9%), 83 a adultos de 20 a 59 años (80.6%), y 18 a adultos de 60 años o más (17.5%). Las muestras analizadas provenían de 18 estados del territorio mexicano, siendo 13 de la región norte (12.6%), 80 de la región central (77.7%) y 10 de la región sur (9.7%) (cuadro I).

En el cuadro I también se muestra que el porcentaje de hospitalizaciones y defunciones fue significativamente superior en los pacientes del sexo masculino en comparación con los del sexo femenino ($p < 0.05$), y que, así como el sexo, la edad avanzada también está asociada a una mayor probabilidad de defunción a causa de COVID-19, siendo el

Cuadro I Datos demográficos de los casos incluidos en el estudio

	Total N = 103 n (%)	Ambulatorios N = 74 n (%)	Hospitalizados N = 12 n (%)	Defunciones N = 17 n (%)
Sexo				
Masculino	62 (60.2)	39 (52.7)	9 (75.0)*	14 (82.4)*
Femenino	41 (39.8)	35 (47.3)	3 (25.0)	3 (17.6)
Grupo etario				
0-9 años	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
10-19 años	1 (0.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
20-59 años	83 (80.6)	64 (86.5)	8 (66.7)	11 (64.7)
≥ 60 años	18 (17.5)	9 (12.2)	3 (25.0)	6 (35.3)
Promedio de edad (en años)	44.4	41.6	46.5	55.2*
Región				
Norte	13 (12.6)	10 (13.5)	0 (0.0)	3 (17.6)
Centro	80 (77.7)	57 (77.0)	11 (91.7)	12 (70.6)
Sur	10 (9.7)	7 (9.5)	1 (8.3)	2 (11.8)

N: total de muestras analizadas

n: muestras identificadas

*($p < 0.05$)

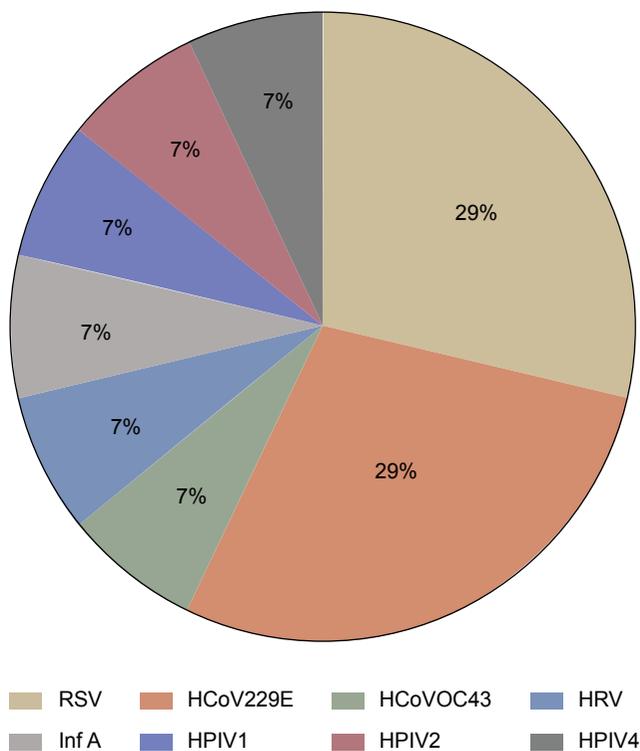
promedio de edad en el grupo de pacientes ambulatorios de 41.6 años, contra 55.2 años en el grupo de defunciones ($p < 0.05$).

Coinfecciones

En el estudio se identificaron 14 casos de coinfecciones, que equivalen al 13.6% del total de las muestras analizadas. Los virus más presentes fueron el HCoV 229E y el HRSV, representando el 57.1% del total de las coinfecciones. También se identificó un caso que involucró a otro coronavirus, el HCoV 229E, que pertenece al mismo género del SARS-CoV-2. El resto de los casos involucraron a HRV, Inf A, HPIV 1, HPIV 2 y HPIV 4 (figura 1).

En general, los pacientes coinfectados presentaron un cuadro más leve de infección respiratoria, siendo 13 de ellos (92.9%) correspondientes a casos ambulatorios. Solo el caso de coinfección con Inf A requirió de hospitalización y resultó en el deceso del paciente.

Los síntomas presentados por los pacientes coinfectados se pueden apreciar en el cuadro II. No se encontraron diferencias significativas entre los síntomas de estos pacientes y los síntomas de los infectados únicamente con SARS-CoV-2, con excepción de la diarrea. Tampoco se detectaron diferencias en la cantidad de síntomas entre los dos grupos, sin embargo, aunque sin significancia estadística.

Figura 1 Virus involucrados en las coinfecciones con SARS-CoV-2

Cuadro II Comparación de los síntomas presentados entre los pacientes con coinfección e infección única por SARS-CoV-2

Síntoma	Total N = 103 n (%)	Coinfección N = 14 n (%)	Infección única por SARS-CoV-2 N = 89 n (%)
Tos	87 (84.5)	11 (78.6)	76 (85.4)
Fiebre	84 (81.6)	12 (85.7)	72 (80.9)
Cefalea	84 (81.6)	12 (85.7)	72 (80.9)
Mialgias	72 (69.9)	11 (78.6)	61 (68.5)
Artralgias	65 (63.1)	9 (64.3)	56 (62.9)
Odinofagia	57 (55.3)	8 (57.1)	49 (55.1)
Escalofrío	55 (53.4)	10 (71.4)	45 (50.6)
Rinorrea	51 (49.5)	10 (71.4)	41 (46.1)
Dolor torácico	40 (38.8)	5 (35.7)	35 (39.3)
Disnea	30 (29.1)	2 (14.3)	28 (31.5)
Diarrea	23 (22.3)	6 (42.9)*	17 (19.1)
Dolor abdominal	22 (21.4)	3 (21.4)	19 (21.3)
Conjuntivitis	13 (12.6)	3 (21.4)	10 (11.2)
Postración	11 (10.7)	2 (14.3)	9 (10.1)
Coriza	6 (5.8)	2 (14.3)	4 (4.5)
Cianosis	5 (4.9)	0 (0.0)	5 (5.6)
Polipnea	5 (4.9)	0 (0.0)	5 (5.6)
Disfonía	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Congestión nasal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lumbalgia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N: total de muestras analizadas

n: muestras identificadas

*($p < 0.05$)

tica, cabe mencionar que los síntomas más graves como la disnea y la cianosis se presentaron casi exclusivamente en pacientes infectados únicamente con SARS-CoV-2.

Con la finalidad de verificar si los pacientes coinfectados presentaron casos más leves de la enfermedad debido a un mejor estado de salud general, se evaluaron varias comorbilidades y el estado inmunológico de los pacientes del grupo de coinfectados así como del de los infectados solamente con SARS-CoV-2, además del promedio de edad entre los dos grupos. Las comorbilidades evaluadas fueron: diabetes, hipertensión, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, EPOC, asma, obesidad y anemia hemolítica. Los análisis estadísticos no revelaron diferencias significativas en la frecuencia de cada una de estas comorbilidades entre los dos grupos evaluados ($p > 0.05$) (cuadro III).

Adicionalmente, con la intención de verificar si la coinfección con otros virus respiratorios era capaz de afectar positiva o negativamente la carga viral de SARS-CoV-2, se realizó la cuantificación absoluta mediante RT-qPCR en todas las muestras incluidas en el estudio. Aunque el valor de p no fue significativo ($p > 0.05$), el promedio de la carga viral fue inferior en los casos de coinfección (624397 ± 697079 frente a 1989683 ± 1098805), como puede apreciarse en la figura 2.

Discusión

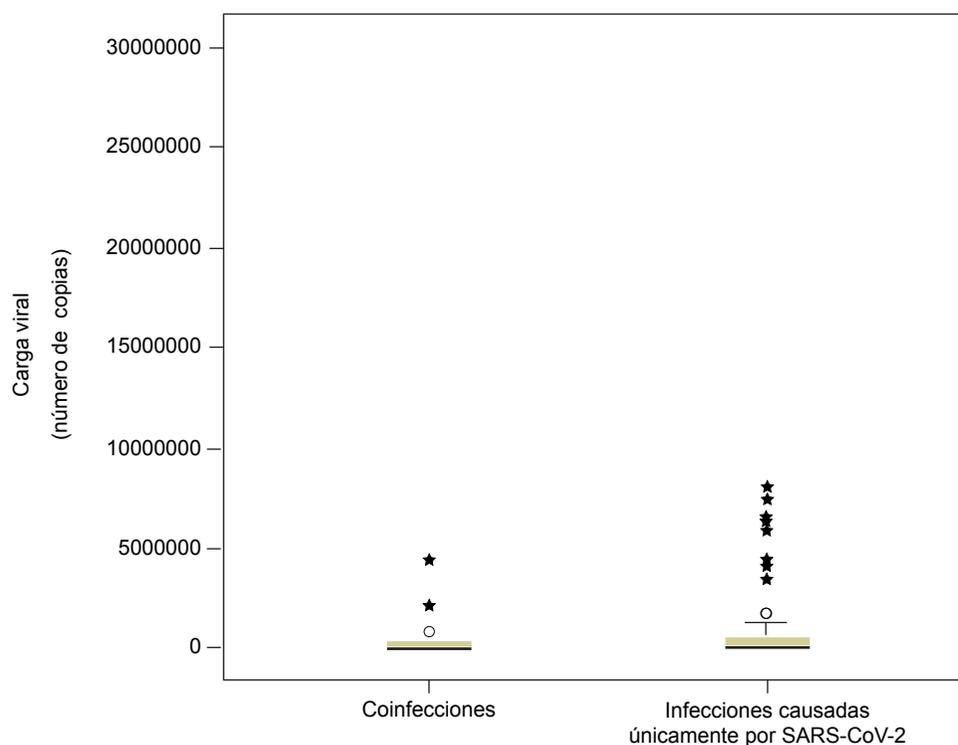
En México, al igual que en muchas partes del mundo, las infecciones respiratorias son las afecciones de salud con mayor morbilidad y mortalidad año con año.^{12,13} De acuerdo con estudios previos realizados por nuestro grupo

Cuadro III Comparación de las comorbilidades y edad de los pacientes con coinfección e infección única por SARS-CoV-2

	Total N = 103 n (%)	Coinfección N = 14 n (%)	Infección única por SARS-CoV-2 N = 89 n (%)
Comorbilidades			
Obesidad	21 (20.4)	4 (28.6)	17 (19.1)
Hipertensión	19 (18.4)	4 (28.6)	15 (16.9)
Diabetes	16 (15.5)	3 (21.4)	13 (14.6)
Asma	5 (4.9)	0 (0.0)	5 (5.6)
EPOC	5 (4.9)	0 (0.0)	5 (5.6)
Enfermedad renal crónica	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (2.2)
Enfermedad hepática crónica	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anemia hemolítica	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Inmunosupresión	3 (2.9)	1 (7.1)	2 (2.2)
Promedio de edad	44.4 (± 3.0)	49.4 (± 7.3)	43.6 (± 3.2)

N: total de muestras analizadas

n: muestras identificadas

Figura 2 Comparación entre la carga viral en casos de coinfección y las infecciones ocasionadas únicamente por SARS-CoV-2

de investigación, se tiene evidencia de que en México circulan simultáneamente al menos 16 virus respiratorios (RV, HRSV, HMpV, HMdV, EV, PBpV 1, HPIV 1, HPIV 3, HPIV 4, HCoV 229E, HCoV OC43, HCoV NL63, HCoV HKU1, Inf A/H1N1pdm09, Inf A/H3N2 e Inf B),^{14,15} esto sin considerar al recientemente introducido SARS-CoV-2.

Estos virus frecuentemente ocasionan casos de coinfecciones dentro de la población mexicana, donde un mismo paciente puede infectarse con hasta cuatro virus respiratorios diferentes.¹⁴ A pesar de que aún no se conoce la estacionalidad que el virus de SARS-CoV-2 pueda presentar en nuestro país, y si se presentará o no un desplazamiento

o competencia con otros virus respiratorios, la evidencia muestra que hasta antes de la introducción del nuevo coronavirus, el virus de la influenza era el responsable de entre el 40 y 50% de los casos de IRA, esto entre las semanas epidemiológicas 40 y 20. Fuera de este periodo, el virus de influenza disminuía notablemente su incidencia, llegando a menos del 5%. Durante este periodo interestacional de influenza, el resto de los virus respiratorios en conjunto llegaban a presentarse hasta en un 35.8%.¹⁴ En la primavera, las mayores proporciones de casos suelen ser de RV, HmV, HPIV4 y HPIV1; en el otoño, de HRSV y EV, y en el invierno de HmV y β CoV1. Los otros virus (HCoV 229E, HCoV HKU1, HPIV 3, PBpV y HCoV NL63) también se detectan a lo largo del año, pero hasta el momento, sin que se observe una tendencia estacional.¹⁴

No obstante que desde la identificación de este nuevo virus se han reportado grupos y factores de riesgo que predisponen a una evolución más severa de la enfermedad, siguen apareciendo casos graves e incluso defunciones que no son explicadas por estos factores. En este trabajo decidimos verificar la presencia de 16 virus respiratorios en casos positivos a COVID-19 en México para determinar la existencia de coinfecciones, así como la relación que estas pudieran tener con manifestaciones más severas de la enfermedad.

Al analizar 103 muestras, se logró identificar 14 coinfecciones (13.6%). Este porcentaje fue ligeramente inferior al del estudio realizado por Navarro *et al.* en España, donde de forma retrospectiva buscaron la presencia de otros virus respiratorios durante la pandemia de influenza de 2009, y reportaron el 15% de coinfecciones en las más de 18 mil muestras analizadas.¹⁶ En su estudio, a pesar de que se abordaron otros temas importantes sobre el comportamiento de algunos virus respiratorios, se dejó de lado el análisis de datos clínicos sobre las coinfecciones.¹⁶

En nuestra investigación, contrario a lo que se esperaría, el grupo de pacientes con coinfecciones presentó manifestaciones evidentemente menos severas de COVID-19, ya que el 92.9% con presencia de dos o más virus de manera simultánea, evolucionaron a formas leves de la enfermedad y los pacientes no requirieron hospitalización (casos ambulatorios). Adicionalmente, la presencia de comorbilidades consideradas como factores de riesgo entre los grupos (con y sin coinfección), así como el promedio de edad de los pacientes se encontró en proporciones similares (cuadro III), lo que demuestra que ambos presentaban las mismas posibilidades de desarrollar complicaciones y elimina este sesgo del estudio.

De todas las coinfecciones detectadas, únicamente el caso positivo a SARS-CoV-2 más Inf A resultó en la muerte del paciente, lo que nos llevó a investigar antecedentes

sobre si la gravedad de la coinfección podría depender del tipo específico de virus que la causan, o qué otros factores podrían explicar nuestros hallazgos.

En 2016, Pinky y Dobrovoly publicaron uno de los pocos estudios que existen actualmente sobre coinfecciones con diferentes combinaciones de virus respiratorios. En su estudio, utilizando un modelo matemático, demostraron que la interferencia viral puede explicarse principalmente por la competencia por los recursos de la célula huésped. Al parecer, esta interferencia también depende de cuál infección ocurra primero, y predicen que los virus con tasas de crecimiento más altas pueden superar a los virus con una tasa de crecimiento menor, pues el de crecimiento más rápido consumiría más células objetivo al principio de la infección.¹⁷

Al medir la carga viral de SARS-CoV-2 en los casos analizados, observamos, aunque sin significancia estadística ($p > 0.05$), que el promedio de esta era más bajo en las coinfecciones (figura 2). Esto podría ser un indicativo de que existen virus cuyas tasas de replicación son superiores a las del SARS-CoV-2, influyendo directamente en su replicación y dando como resultado un caso de COVID-19 más leve.

Aun así, no podemos afirmar que el virus que presenta una mayor tasa de replicación es el que dicta las manifestaciones clínicas del paciente coinfectado, sin embargo, parece no ser aleatorio que los siete virus que se detectaron de manera simultánea en casos leves de COVID-19 (HCoV 229E, RSV, RV, HPIV 1, HPIV 2, HPIV 4 y HCoV OC43), causan infecciones respiratorias generalmente autolimitadas que se resuelven en un promedio de 15 días y que, a diferencia de esto, el Inf A tiene tasas de complicaciones y mortalidad más elevadas que las de los demás virus, pudiendo haber sido el causante de la muerte del paciente.

De cualquier manera, las interacciones de dos o más virus, cuando infectan de forma simultánea a un huésped, son más complejas de lo que parecen. Además de la competencia por los recursos de la célula huésped, existen también otros mecanismos ligados a la respuesta inmune y producción de citocinas, como los interferones que también pueden tener algún papel en el fenómeno de la interferencia viral.^{18,19,20} Por lo tanto, se requieren estudios más amplios y dirigidos a corroborar las observaciones descritas en este trabajo y determinar si las coinfecciones con algunos virus podrían sugerir un mejor pronóstico para los pacientes diagnosticados con COVID-19.

Conclusiones

Aun con las limitaciones debidas al número de muestras analizadas, nuestros resultados sugieren que las coin-

fecciones de algunos virus respiratorios con SARS-CoV-2 podrían afectar negativamente las cargas virales de este nuevo virus, y así producir un cuadro clínico menos severo, por lo que pensamos que nuestros hallazgos pueden sentar las bases para nuevos estudios encaminados a determinar el mecanismo biológico por el que este fenómeno sucede y plantear estrategias homólogas para tratar de limitar el progreso a casos severos de COVID-19.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology*. 2019;16(1):69. doi: 10.1186/s12985-019-1182-0.
- Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2018;100:163-188. doi: 10.1016/bs.aivir.2018.01.001.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. *BioRxiv* [Preprint] 2020 [cited 2021 Apr 9]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1.full.pdf>.
- Chih-Cheng L, Tzu-Ping S, Wen-Chien K, Hung-Jen T, Po-Reh H. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(3):105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730-1741. doi: 10.1111/all.14238.
- Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020;87(4):281-286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6
- Ling Z, Xi Xu, Gan Q, Zhang L, Lou L, Tang X, Liu J. Asymptomatic SARS-CoV-2 infected patients with persistent negative CT findings. *Eur J Radiol*. 2020;126:108956. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.108956.
- Kaiser J. How sick will the coronavirus make you? The answer may be in your genes. *Science*. 2020. [citado 2021 abril 9]. [aproximadamente 2 p.]. doi: 10.1126/science.abb9192.
- Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos “Dr. Manuel Martínez Báez”. Lineamientos para la Vigilancia por Laboratorio de la Influenza y Otros Virus Respiratorios, InDRE. México: Secretaría de Salud; 2017. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/487580/LVL_Influenza_y_otros_virus_4T.pdf.
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3):2000045. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
- Dirección General de Epidemiología. Anuario de Morbilidad 1984–2019. México: DGE; 2019. Disponible en: https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/principales_nacional.html
- Troeger C, Blacker BF, Khalil IA, Rao PC, Cao J, Zimsen SRM, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):1191-1210. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4.
- Fernandes-Matano L, Monroy-Muñoz IE, Angeles-Martínez J, Sarquiz-Martínez B, Palomec-Nava ID, Pardavé-Alejandre HD, et al. Prevalence of non-influenza respiratory viruses in acute respiratory infection cases in Mexico. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176298. doi: 10.1371/journal.pone.0176298.
- Fernandes-Matano L, Monroy-Muñoz IE, Bermúdez de León, Leal-Herrera YA, Palomec-Nava ID, Ruíz-Pacheco JA, et al. Analysis of Influenza Data Generated by Four Epidemiological Surveillance Laboratories in Mexico, 2010-2016. *Epidemiol Infect*. 2019;147:e183. doi: 10.1017/S0950268819000694
- Navarro-Marí JM, Pérez-Ruiz M, Galán-Montemayor JC, Marcos-Maeso MA, Reina J, Navarro MO, et al. Circulation of other respiratory viruses and viral co-infection during the 2009 pandemic influenza. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:25-31. doi: 10.1016/S0213-005X(12)70101-5.
- Pinky L, Dobrovolsky HM. Coinfections of the Respiratory Tract: Viral Competition for Resources. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155589. doi: 10.1371/journal.pone.0155589
- Dobrescu I, Levast B, Lai K, Delgado-Ortega M, Walker S, Banman S, et al. In vitro and ex vivo analyses of co-infections with swine influenza and porcine reproductive and respiratory syndrome viruses. *Vet Microbiol*. 2014;169(1-2):18-32. doi: 10.1016/j.vetmic.2013.11.037.
- Lin L, Verslype C, van Pelt JF, van Ranst M, Fevery J. Viral interaction and clinical implications of coinfection of hepatitis C virus with other hepatitis viruses. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18(12):1311-1319. doi: 10.1097/01.meg.0000243881.09820.09
- Wiegand SB, Jaroszewicz J, Potthoff A, Zu-Siederdisen CH, Maasoumy B, Deterding K, et al. Dominance of hepatitis C virus (HCV) is associated with lower quantitative hepatitis B surface antigen and higher serum interferon-gamma-induced protein 10 levels in HBV/HCV-coinfected patients. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(7):710.e1-9. doi: 10.1016/j.cmi.2015.03.003.

Cómo citar este artículo: Fernandes-Matano L, Monroy-Muñoz IE, Uribe-Noguez LA, Hernández-Cueto MA, Sarquiz-Martínez B, Pardavé-Alejandre HD *et al.* Coinfecciones por SARS-CoV-2 y otros virus respiratorios y su desenlace clínico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2021;59(6):482-9.