

## El regreso de los virus respiratorios

### The return of respiratory viruses

Eduardo Arias de la Garza,\* Andrea Vargas García†

\* Médico adscrito al Departamento de Infectología.

† Infectóloga Pediatra.

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

#### Abreviaturas:

- AdnV = adenovirus
- COVID-19 = enfermedad respiratoria causada por coronavirus de 2019
- IFN = genes estimulados por interferón
- R0 = número reproductivo básico
- SARS-CoV-2 = coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2
- VSR = virus sincitial respiratorio

La pandemia de COVID-19 ha alterado la vida de las personas en todo el mundo, provocado cambios sociales y de comportamiento humano con cifras históricas de casos de infección por SARS-CoV-2, por lo que los gobiernos implementaron distintos enfoques con el fin de detener la propagación del virus e impactar en la morbilidad y mortalidad, entre ellos se encuentran las medidas farmacológicas y no farmacológicas que han llevado a la alteración en la circulación comunitaria de otros virus respiratorios que eran esperados en diferentes épocas del año.<sup>1</sup>

Las medidas no farmacológicas son estrategias de salud pública que han desempeñado uno de los papeles más importantes reduciendo las tasas de transmisión a nivel mundial. Las medidas no farmacológicas son acciones que se pueden tomar a nivel individual, ambiental, comunitario, nacional e internacional, algunos ejemplos son la higiene de manos, etiqueta de tos y una de las más utilizadas durante esta pandemia, el distanciamiento social. Se ha demostrado que estas medidas son las herramientas más importantes que contribuyen a reducir

la propagación de la enfermedad y por consiguiente, a disminuir el número de complicaciones y muertes.<sup>2</sup>

Sin embargo, en diferentes estudios se ha demostrado que las medidas no farmacológicas también han tenido un impacto negativo en la sociedad y economía al modificar el funcionamiento de los mismos, por lo que en la medida en que ha evolucionado la pandemia por COVID-19 estas medidas han tenido que evaluarse con periodicidad y ajustarse a los datos de la situación epidemiológica local y limitarse con el tiempo.<sup>2</sup>

Por ésta y otras razones que expondremos más adelante, la pandemia de COVID-19 se ha asociado a cambios en las infecciones por virus respiratorios en todo el mundo. Al inicio de la pandemia se observó una reducción importante en la mayoría de virus respiratorios, incluyendo virus de la influenza y virus sincitial respiratorio.<sup>3</sup>

El uso de pruebas moleculares multiplex ha incrementado el interés por vigilar el comportamiento de los diferentes virus causantes de infecciones respiratorias en las diferentes fases de la pandemia por COVID-19.

El virus sincitial respiratorio (VSR), virus de la influenza, rinovirus, parainfluenza, adenovirus y enterovirus son las principales causas de infecciones respiratorias en pacientes pediátricos que requieren hospitalización.<sup>4</sup>

Como hemos venido comentando, se han observado múltiples variaciones en cuanto a la circulación de los diferentes virus, al inicio de la pandemia



desde el punto de atención médica, el volumen de visitas a urgencias así como los ingresos hospitalarios asociados a infecciones por virus respiratorios distintos a SARS-CoV-2 disminuyeron de manera importante posterior a la implementación de medidas no farmacológicas, incluidas las exacerbaciones asmáticas.<sup>1</sup>

Varios países, incluido Estados Unidos, han emitido recientemente alertas de salud debido a un aumento en la frecuencia y gravedad de las infecciones por VSR e influenza.<sup>4</sup>

Las hospitalizaciones por influenza disminuyeron a nivel internacional y continuaron en niveles históricamente bajos hasta la temporada de influenza 2021-2022. Los sitios de vigilancia de Estados Unidos informaron una tasa de hospitalización acumulada asociada a influenza de ocho por cada 100,000 habitantes reportándose como la tasa más baja de cualquier temporada; al 11 de junio de 2022 la tasa de hospitalización acumulada para todas las edades fue de 17.1 por cada 100,000 habitantes, en comparación con la temporada previa a la pandemia, donde se reportó una tasa de hospitalización acumulada de 62.0 por cada 100,000 habitantes.<sup>1</sup>

Australia y Nueva Zelanda observaron disminución de 98% en la incidencia de influenza durante la temporada alta en 2020. También se informó de actividad reducida para enfermedades respiratorias comunes como el virus sincitial respiratorio, los coronavirus humanos estacionales, parainfluenza 1, 2, 3 y 4, metapneumovirus.<sup>5</sup>

Se informó actividad mínima de influenza y VSR durante las temporadas altas en Reino Unido y Europa, donde la mayoría de las visitas de atención médica relacionadas con enfermedades respiratorias fueron derivadas a COVID-19.<sup>6</sup>

El aumento de coronavirus estacional, VSR, parainfluenza en la primavera de 2021 fue inconsistente con los picos estacionales históricos que por lo general se observan en los meses de invierno.<sup>6</sup>

Al inicio de la pandemia las hospitalizaciones por VSR disminuyeron en países del hemisferio norte y sur, donde termina y comienza la temporada de VSR respectivamente, a medida que se levantaron las medidas no farmacológicas implementadas durante la pandemia de COVID-19, muchos países informaron el incremento de hospitalizaciones por VSR, por ejemplo, al inicio de la pandemia se informó la tasa más baja de hospitalización por VSR de 0.3 por cada 100,000 habitantes, en comparación con las dos temporadas previas,

donde se informó una tasa de 27.1 y 33.4 por cada 100,000 habitantes.<sup>1</sup>

De las hospitalizaciones por VSR entre octubre de 2020 y mayo de 2021, 77% se informó durante abril y mayo de 2021.<sup>1</sup>

En Colombia se ha observado un patrón inusual y preocupante de infecciones respiratorias por adenovirus (AdnV) durante los primeros seis meses de 2022, el VSR fue el principal patógeno respiratorio con una frecuencia de 28.1%; el AdnV fue el cuarto patógeno con una frecuencia de 16.9%; sin embargo, la tasa de infección por este patógeno aumentó de manera importante desde agosto de 2022, convirtiéndose en el segundo virus más frecuente con tasas de positividad que oscilan entre 22.7% en agosto y 32.5% en octubre.

Se reportaron tasas de mortalidad asociadas a neumonías en menores de cinco años que aumentaron hasta 103%. La etiología se identificó en 46% por adenovirus y 39% VSR.<sup>4</sup>

Asimismo, se ha informado de un incremento de bronquiolitis obliterante y otras complicaciones como síndrome hemofagocítico asociado a AdnV. Se han descrito comportamientos bifásicos y hallazgos consistentes con el síndrome respiratorio agudo severo asociado a SARS-CoV-2.

Este incremento en la gravedad y mortalidad de infección por AdnV podría explicarse por la falta de inmunidad o presencia de nuevos serotipos virulentos.<sup>4</sup>

## CAUSAS DE LAS VARIACIONES EN LA CIRCULACIÓN DE LOS DIFERENTES VIRUS RESPIRATORIOS

A medida que ha evolucionado la pandemia y se ha reducido de manera significativa la transmisión del SARS-CoV-2, se han modificado estas medidas no farmacológicas, con lo que se observó en diferentes partes del mundo el «regreso» de algunos virus respiratorios, incluso un aumento de la atención médica por estas causas.<sup>1</sup>

Son varias las razones por las que las medidas no farmacológicas que disminuyeron la transmisión del SARS-CoV-2 durante la pandemia de COVID-19, han demostrado ser muy efectivas contra otros virus respiratorios, algunas son las siguientes: a pesar de que el virus de influenza y el SARS-CoV-2 se transmiten por gotitas, el número reproductivo básico (R0) de influenza es de 1.3 en comparación con la cepa ancestral de SARS-CoV-2 con un R0 de 2.0-4.0, en consecuencia, las medidas que incluyen

el uso de mascarillas y distanciamiento físico pueden ser eficaces para prevenir la transmisión; es posible que se requiera mayor exposición e inóculo viral persistente en las infecciones respiratorias comunes en comparación con SARS-CoV-2, lo cual puede mostrar una ventaja competitiva en la población con una disminución de la estimulación inmunitaria.<sup>6</sup>

Además, los niños son los que propagan enfermedades respiratorias causadas por otros virus, como los coronavirus humanos estacionales o el virus de parainfluenza, a sus hogares y comunidades, por lo que es posible que los cierres de escuelas hayan disminuido los brotes virales que por lo general ocurren en otoño e invierno. La reapertura de las escuelas es probablemente una explicación clave para la reaparición e incremento de los niveles de VSR.<sup>6</sup>

Además de las medidas no farmacológicas se han planteado otras hipótesis como causa de esta notable modificación en la circulación estacional de los diferentes virus, las cuales son las siguientes:

1. Una hipótesis es que al inicio de la pandemia se realizaron modificaciones en la detección de virus respiratorios centrando todos los esfuerzos en la detección de SARS-CoV-2, lo que pudo haberse asociado a una disminución en la detección de los otros virus respiratorios.<sup>1</sup>
2. Interacciones virus-virus: también se ha planteado que las interacciones virus-virus, incluida la interferencia viral, así como los cambios en la inmunidad pueden influir en la evolución de las infecciones respiratorias virales, varios virus respiratorios pueden circular durante el mismo periodo e infectar simultáneamente o secuencialmente el tracto respiratorio, lo que lleva a interacciones entre virus y virus; a nivel huésped el curso de la infección de un virus podría verse influenciado por la infección previa o concurrente de otro virus. La infección por un primer virus puede mejorar o reducir la infección y replicación de un segundo virus, lo que resulta en la interacción positiva (aditiva o sinérgica) o negativa (antagonista).

Los cambios en la inmunidad también pueden influir en la evolución de las infecciones respiratorias virales, varios virus respiratorios pueden circular durante el mismo periodo e infectar simultánea o secuencialmente el tracto respiratorio, lo que lleva a interacciones entre virus y virus; a nivel huésped el curso de la infección de un virus podría verse influenciado por la infección previa

o concurrente por otro virus. La infección por un primer virus puede mejorar o reducir la infección y replicación de un segundo virus, lo que resulta en la interacción positiva (aditiva o sinérgica) o negativa (antagonista).<sup>7</sup>

El mecanismo más probable de las interacciones virales negativas se basa en la inducción de la inmunidad innata transitoria por el virus que interfiere. Los componentes estructurales de los virus son detectados por los receptores de reconocimiento de patrones en las células epiteliales e inmunitarias, lo que desencadena la expresión de genes estimulados por interferón (IFN), que se unen a receptores presentes en la superficie de las células infectadas y células vecinas amplificando la expresión de los receptores que reconocen patrones, produciendo efectores que inhiben directamente la replicación viral así como citocinas y quimiocinas.

Por lo que la inducción de esta inmunidad por el primer virus puede limitar la infección y replicación por el segundo virus, especialmente si muestra una capacidad diferencial para inducir una respuesta IFN o diferentes grados de susceptibilidad a los mediadores inmunitarios.<sup>7</sup>

Es posible que la presencia del SARS-CoV-2 compita con otros virus. Los coronavirus estacionales y SARS-CoV-2 comparten más de 30% de la homología de secuencia de la subunidad S2, lo que puede dar lugar a la superposición de epítopos inmunitarios.<sup>6</sup>

Algunos estudios han indicado que la infección previa de coronavirus estacionarios reduce el riesgo de infección y gravedad por SARS-CoV-2.<sup>6</sup> Otro ejemplo es el virus de la influenza, que al disminuir los niveles del virus que circula y la reducción en la cobertura vacunal, además de la deriva antigénica, aumenta la probabilidad de infección, lo que lleva a mayor número de infecciones, mayor replicación viral y más oportunidad para mutaciones adicionales, lo que conduce a la aparición de nuevas variantes que provocarán mayor tasa de enfermedad y probablemente enfermedad más grave.<sup>1</sup>

3. Ausencia de estimulación inmunológica: la exposición temprana y las estimulaciones frecuentes al principio de la vida entrenan al sistema inmunológico para responder eficazmente a las amenazas y se han relacionado con una respuesta inmunitaria fortificada en la edad adulta. La falta de estimulación inmunitaria causada por medidas de

salud pública no farmacológicas en los últimos dos años puede resultar en déficits inmunitarios en niños, con consecuencias negativas cuando se resuelva la pandemia. La reducción de la transmisión en los dos últimos años ha distorsionado el grupo de personas susceptibles y puede cambiar la epidemiología de los virus respiratorios en los próximos años.<sup>6</sup>

4. Los rinovirus, adenovirus y enterovirus no se vieron afectados por la pandemia de COVID-19 probablemente debido a las diferentes vías de transmisión, más tiempo de supervivencia en las superficies y su falta de envoltura, lo que podría proporcionarles protección contra las medidas de desinfección y lavado de manos.<sup>6</sup>
5. La apertura de fronteras internacionales y el aumento de la movilidad humana también puede estimular la circulación viral e incrementar la circulación de otros virus.<sup>6</sup>

## CONCLUSIONES

Los cambios en la circulación de distintos virus respiratorios durante la pandemia de COVID-19 son de causa multifactorial. En la actualidad se han observado modificaciones e incremento en cuanto a las tasas de enfermedad y gravedad por distintos virus, como podemos observar en el incremento tan importante de infecciones por virus de influenza en esta temporada 2022-2023, por lo que la vigilancia local y nacional deben reforzarse para continuar con el monitoreo de la circulación de los diferentes virus y con esto facilitar la implementación de estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento.

Las medidas no farmacológicas han sido el pilar de la guía de planeación en la pandemia de COVID-19, como tal estas estrategias colectivas y la colaboración global serán importantes consideraciones de salud pública en la próxima pandemia.

## REFERENCIAS

1. Chow EJ, Uyeki TM, Chu HY. The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity. *Nat Rev Microbiol.* 2023; 21 (3): 195-210.
2. Pan American Health Organization. Non-pharmaceutical interventions (NPIs): actions to limit the spread of the pandemic in your municipality. 2004. Available in: [https://www.paho.org/disasters/dmdocuments/RespToolkit\\_11\\_Tool%2004\\_NonPharmaceuticalInterventions\(NPIs\).pdf](https://www.paho.org/disasters/dmdocuments/RespToolkit_11_Tool%2004_NonPharmaceuticalInterventions(NPIs).pdf)
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Non-pharmaceutical interventions against COVID-19. Available in: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/prevention-and-control/non-pharmaceutical-interventions>
4. Gutierrez-Tobar IF, Beltran-Arroyave C, Díaz A, Londoño JP, Jimenez KL, Zamora CG et al. Adenovirus respiratory infections post pandemic in colombia: an old enemy with increased severity in pediatric population? *Pediatr Infect Dis J.* 2023; 42 (4): e133-e134.
5. Lucion MF, Del Valle Juárez M, Pejito MN, Orqueda AS, Romero Bollón L, Mistchenko AS et al. Impact of COVID-19 on the circulation of respiratory viruses in a children's hospital: an expected absence. *Arch Argent Pediatr.* 2022; 120 (2): 99-105.
6. Heiskanen A, Galipeau Y, Little J, Mortimer L, Ramotar K, Langlois MA et al. Seasonal respiratory virus circulation was diminished during the COVID-19 pandemic. *Influenza Other Respir Viruses.* 2023; 17 (1): e13065.
7. Piret J, Boivin G. Viral interference between respiratory viruses. *Emerg Infect Dis.* 2022; 28 (2): 273-281.

*Correspondencia:*

**Eduardo Arias de la Garza**

E-mail: lalo\_arias@hotmail.com