

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA**



**PREVALENCIA DE COINFECCIÓN DE LOS VIRUS DE LA
INFLUENZA A/B, Y LA VARIANTE ÉPSILON DEL SARS-
COV-2 EN PACIENTES DE TIJUANA BAJA CALIFORNIA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

EVELIA INÉS ZARAGOZA CASANOVA

DIRECTORA DE TESIS

DRA. IDANYA RUBI SERAFÍN HIGUERA

CODIRECTORA DE TESIS

DRA. SUSANA GONZÁLEZ REYES

TIJUANA, B.C., MÉXICO

30 DE NOVIEMBRE, 2022

Tijuana, Baja California, a 28 de noviembre del 2022.

**COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA**

ASUNTO: Voto Aprobatorio

Habiendo fungido como directora de la tesis titulada **PREVALENCIA DE COINFECCIÓN DE LOS VIRUS DE LA INFLUENZA A/B, Y LA VARIANTE ÉPSILON DEL SARS-COV-2 EN PACIENTES DE TIJUANA BAJA CALIFORNIA**, elaborada por la Lic. **Evelia Ines Zaragoza Casanova** manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen.



ATENTAMENTE

Dra. Idania Rubi Serafin Higuera

Director de Tesis

Tijuana, Baja California, a 28 de noviembre del 2022.

**COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA**

ASUNTO: Voto Aprobatorio

Habiendo fungido como Sinodal de la tesis titulada **PREVALENCIA DE COINFECCIÓN DE LOS VIRUS DE LA INFLUENZA A/B, Y LA VARIANTE ÉPSILON DEL SARS-COV-2 EN PACIENTES DE TIJUANA BAJA CALIFORNIA**, elaborada por la Lic. **Evelia Ines Zaragoza Casanova** manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen.



ATENTAMENTE

Dra. Susana González Reyes

Codirectora

Tijuana, Baja California, a 28 de noviembre del 2022.

**COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA**

ASUNTO: Voto Aprobatorio

Habiendo fungido como Sinodal de la tesis titulada **PREVALENCIA DE COINFECCIÓN DE LOS VIRUS DE LA INFLUENZA A/B, Y LA VARIANTE ÉPSILON DEL SARS-COV-2 EN PACIENTES DE TIJUANA BAJA CALIFORNIA**, elaborada por la Lic. **Evella Ines Zaragoza Casanova** manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen.

ATENTAMENTE

Dr. Manuel Sánchez Alavez

Sinodal

Tijuana, Baja California, a 28 de noviembre del 2022.

**COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA**

ASUNTO: Voto Aprobatorio

Habiendo fungido como Sinodal de la tesis titulada **PREVALENCIA DE COINFECCIÓN DE LOS VIRUS DE LA INFLUENZA A/B, Y LA VARIANTE ÉPSILON DEL SARS-COV-2 EN PACIENTES DE TIJUANA BAJA CALIFORNIA**, elaborada por la Lic. **Evelia Ines Zaragoza Casanova** manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen.


ATENTAMENTE

Mtro. Jonathan Vincent Lopez Baena

Sinodal

APROBACIÓN DE LA TESIS

“Prevalencia de coinfección de los virus de la Influenza A y B, y la variante Épsilon del SARS-CoV-2 en pacientes de Tijuana Baja California”, como requisito parcial para obtener el grado de

MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS

ha sido aprobado y aceptado por:

Dra. Idanya Rubí Serafín Higuera
DIRECTOR(A) DE TESIS

Dra. Susana González Reyes
CODIRECTORA

Dr. Manuel Sánchez Alavez
SINODAL

Mtro. Jonathan Vicent López Baena
SINODAL

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

“PREVALENCIA DE COINFECCIÓN DE LOS VIRUS DE LA INFLUENZA A/B Y LA VARIANTE ÉPSILON DEL SARS-COV-2 EN PACIENTES DE TIJUANA BAJA CALIFORNIA”

Se permite el uso académico de información contenida en esta tesis, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor. Para la reproducción parcial o total de este documento con fines académicos, se deberá contar con la autorización escrita de las autoridades que avalan esta tesis.

Dra. Julieta Yadira Islas Limón
DIRECTORA DE LA FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA

Dr. Carlos José Martín Vera Hernández
SUB-DIRECTOR DE LA FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA

Dra. Susana González Reyes
RESPONSABLE DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

AGRADECIMIENTOS CONACYT

Ser becario del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) representó un punto de soporte clave que me permitió enfocarme indispensablemente al proceso y la culminación exitosa del proyecto de investigación basado en evidencia científica atribuido en mis estudios de posgrado. Agradezco al CONACyT como becaria 1077858 por el apoyo económico brindado durante los últimos dos años, sin duda alguna han sembrado en mí la visión de una gran institución que, exhortando el valor de la responsabilidad, el deseo de superación personal y sobre todo el amor a la ciencia y la investigación.

DEDICATORIA

Finalizar esta tesis a nivel de posgrado es un reto y logro personal muy grande que no fue sencillo durante estos dos últimos años sumado a otras circunstancias que no esperaba vivir, por esa razón y más le dedico esta tesis a dos personas que fueron claves en este logro: a mi mamá Margarita Casanova Magallanes quien forjó en mí un base muy importante de resiliencia, gracias por cada “échale ganas, ya falta poco” te amo madre mía. A mi esposo quien siempre me animo a superarme y crecer profesionalmente, que nunca dudo de mí y me tuvo una gran paciencia en nuestro hogar y en nuestras metas personales de pareja, gracias Mors por estar conmigo.

Finalmente dedico esta tesis a los seres más puros de corazón quienes me acompañaron no solo en esta etapa, durante toda mi trayectoria académica universitaria a mis perritos Rabito y Nena quienes no esperaba que partieran tan rápido siempre que llegue a casa cansada, estresada, incluso triste o decepcionada de misma ustedes sin hablar con solo mirarme me hacían creer nuevamente en mí. Este proyecto de investigación se desarrolló en el transcurso de una pandemia mundial y fueron ustedes por quienes nunca me sentí totalmente aislada y sola gracias por todo mi conejo de la luna y mi nenuquis.

Calabacín así te llamábamos tu papi y yo, estuviste aquí como una estrella fugaz para mi serás eterno, así como esta tesis.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Universidad Autónoma de Baja California (UABC), mi alma mater, quien me abrió una vez más las puertas del hogar de los cimarrones, quien me permitió continuar con mi crecimiento académico a nivel posgrado promoviendo la investigación basada en evidencia científica, reforzando mis valores humanistas, éticos y profesionales.

Al Centro de Diagnóstico COVID-19 y al gran equipo de investigadores que lo integran él Mtro. Ivan Rodriguez y a la MPSS Devany Rivera por brindarme su confianza y apoyo para trabajar juntos hombro a hombro durante los últimos años quienes reforzaron en mi la importancia de la colaboración y el trabajo en equipo. A mi codirectora la Dra. Susana Gonzalez y sinodales el Dr. Manuel Sanchez y el Mtro. Jonathan Lopez quienes siempre aportaron puntos claves en el progreso y cierre de este proyecto de investigación.

Y principalmente agradezco a mi directora de tesis, la Dra. Idanya Rubí Serafín Higuera quien sin conocerme me brindo desde un inicio su confianza y aliento hasta el punto de considerarme un miembro del equipo de trabajo. Gracias por su infinito apoyo y sobre todo por su enorme paciencia durante estos dos años, por compartir su conocimiento del amplio mundo de la investigación científica exhortándome a reforzar, fortalecer y ampliar el mío. Sin duda alguna, personas como usted en puestos tan importantes y claves como el que ejerce hacen que el deseo por el crecimiento personal sea menos dudoso y más valorado, deseo de todo corazón que nunca cambie y siga apoyando a más alumnos como yo a lograr sus metas.

Muchas gracias Dra. Serafín, muchas gracias a todos.

RESUMEN

El virus del SARS-CoV-2 responsable de la pandemia en 2020 obligo a la población mundial a mantenerse en confinamiento como la mejor acción preventiva ante la letalidad de contraer la enfermedad COVID-19. Aun con las medidas de prevención los casos se multiplicaron rápidamente generando un impacto en el surgimiento de variantes aún más mortales que el virus original. Con la llega del invierno a finales del 2020 se generó aún más incertidumbre sobre el efecto que tendría este virus y sus variantes sobre patógenos respiratorios que circulan durante esta temporada como la influenza A/B que suele generar brotes epidémicos en el invierno. A inicios del 2021 se identificó en Estados Unidos, California la variante Épsilon clasificada por CDC como de interés (VOI). Tijuana municipio de Baja California, México cuenta con la frontera internacional con EE. UU. más concurrida la cual reporta con un cruce anual de 350 millones personas. Identificar la prevalencia de los virus de la influenza A/B en muestras positivas y negativas a la variante Épsilon del SARS-CoV-2 brindaría la oportunidad de conocer el comportamiento de ambos virus y las variantes durante la temporada invernal. **Materiales y métodos:** Se incluyeron 400 muestras nasofaríngeas de pacientes positivos a SARS-CoV-2 de la Secretaría de Salud de Baja California de la temporada invernal noviembre 2020 a febrero 2021, a las cuales se les determinará la presencia de la variante Épsilon y coinfección por influenza A/B por técnica molecular RT-qPCR. **Resultados:** De las 400 muestras el 50 (12.75%) presento mutaciones de la correspondientes a la variante Épsilon. Se compararon 2 grupos 50 que presentaban la mutación épsilon y 50 que no a las cuales se les determino la presencia de alguna coinfección por virus de influenza A/B tomando en cuenta como variable dependiente la coinfección en cada grupo. El virus de la influenza B fue el único que se encontró en coinfección solo se identificaron 4 casos, 3 pertenecieron al grupo sin mutación. **Conclusión:** medidas preventivas de aislamiento social y las practicas básicas de salud e higiene contribuyeron positivamente en el impacto de casos por coinfección.

ABSTRACT

The 2020 pandemic responsible virus SARS-CoV-2 pushed the world's population to stay lockdown as the best preventive action given the lethality to get COVID-19 disease. Even with the preventive measurements, cases were multiplied quickly generating an impact emerging variant even deadlier than the original virus. With the winter arrival at the end of 2020, it was generated even with more uncertainty about the effect that this virus and its variants in the respiratory pathogens that circulate during this season like Influenza A/B que usually generates epidemic outbreaks during winter. At the beginning of 2021 the Epsilon variant was identified in United States, California classified by CDC as of interest (VOI). Baja California's, Mexico, Tijuana County counts with the most visited international border with United States which reports an annual crossing of 350 million people. Identify the Influenza A/B virus prevalence in positive and negative samples to the Epsilon variant of the SARS-CoV-2 provide the opportunity to learn both virus behaviors and variants during winter season.

Materials and methods: There were included 400 nasopharyngeal samples from positive patients to SARS-CoV-2 from the Baja California Ministry of Health during winter season November 2020 to February 2021 were included, to which the presence of the Epsilon variant and coinfection will be determined by influenza A/B by molecular technique RT-qPCR. **Results:** From the 400 samples, 50 (12.75%) presented mutations corresponding to the Epsilon variant. Two groups were compared, 50 that presented the epsilon mutation and 50 that did not. The presence of some coinfection by influenza A/B virus was determined, taking into account the coinfection in each group as the dependent variable. Influenza B virus was the only one found in coinfection, only 4 cases were identified, 3 belonged to the group without mutation.

Conclusions: preventive measures of social isolation and basic health and hygiene practices contributed positively to the impact of cases due to coinfection.

CONTENIDO

ÍNDICE DE FIGURAS.....	XI
ABREVIATURAS	XII
INTRODUCCIÓN	13
ANTECEDENTES	15
1.1. ORGANIZACIÓN GENÓMICA DEL VIRUS.....	16
1.2. PROTEÍNAS ESTRUCTURALES Y NO ESTRUCTURALES.....	17
1.2.1. PROTEÍNAS NO ESTRUCTURALES (NSP).....	17
1.2.2. PROTEÍNAS ESTRUCTURALES.....	18
1.3. PROTEÍNA PICO (S).....	18
1.4. CICLO BIOLÓGICO.....	20
1.5. SINTOMATOLOGÍA	22
1.6. COINFECCIONES ENTRE EL VIRUS DEL SARS-COV-2 Y OTROS PATÓGENOS.....	25
1.5 MÉTODO DE DETECCIÓN NUCLEICO RT-QPCR	26
2. VIRUS DE LA INFLUENZA TIPO A Y TIPO B.....	27
2.1. CICLO BIOLÓGICO	28
2.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL VIRUS DE LA INFLUENZA	28
2.3. SÍNTOMAS	29
2.4. CASOS DE COINFECCIÓN POR INFLUENZA	29
3. COINFECCIÓN DE INFLUENZA A / B Y SARS-COV-2	30

3.1. INMUNIZACIÓN	¡Error! Marcador no definido.
4. MUTACIONES DEL VIRUS SARS-COV-2	31
4.1.1. VARIANTES DE INTERÉS (VOI)	33
4.1.2. VARIANTES DE PREOCUPACIÓN (VOC).....	33
5. VARIANTE ÉPSILON.....	34
JUSTIFICACIÓN.....	36
HIPÓTESIS	37
OBJETIVO GENERAL	37
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
MATERIALES Y MÉTODOS.....	38
DIAGRAMA DE FLUJO	39
TÍTULO	40
TIPO DE ESTUDIO.....	40
SEDE DE INVESTIGACIÓN.....	40
PERIODO DE ESTUDIO	40
POBLACIÓN.....	40
MUESTRA	40
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	40
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	40
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	40
VARIABLES	41
VARIABLES DEPENDIENTES.....	41
VARIABLES INDEPENDIENTES	41

COVARIABLES	41
PROCEDIMIENTO	42
CONSIDERACIONES ÉTICAS	¡Error! Marcador no definido.
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
RESULTADOS	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
DISCUSIÓN	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
CONCLUSIONES	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
ANEXOS	59
TABLAS DE VARIABLES	59
RESULTADOS PRUEBA PILOTO	61
EVIDENCIA FOTOGRÁFICA	¡Error! Marcador no definido.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Comparativa de síntomas COVID-19 e influenza.....	29
Tabla 2 Interpretación de resultados mutación S13I – W152C.....	43
Tabla 3 Interpretación de resultados L452R.....	44
Tabla 4 Interpretación de resultados kit COVIFLU Multiplex.....	45
Tabla 5 Comparación de datos demográficos entre los pacientes con y sin la variante Épsilon del SARS-CoV-2.....	47
Tabla 6 Frecuencia de los síntomas presentados entre los pacientes con y sin la mutación Épsilon del SARS-CoV-2.....	49
Tabla 7 Comparación de las morbilidades y edad de los pacientes con y sin la variante Épsilon del SARS-CoV-2	50

.

.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Casos por coronavirus marzo 2020.....	16
Figura 2 Secuencia genómica del SARS-CoV-2.....	17
Figura 3 Estructura típica del virus del SARS-CoV-2.....	19
Figura 4 Diagrama de la estructura del virus del SARS-CoV-2 y su huésped.....	20
Figura 5 Ciclo biológico del virus del SARS-CoV-2.....	21
Figura 6 Características clínicas epidemiológicas de COVID-19.....	23
Figura 7 Virus del SARS-Cov-2 en coinfección con virus, bacterias y hongos.....	25
Figura 8 Método de Detección Nucleico RT-QPCR.....	27
Figura 9 Control de datos de dosis aplicadas de vacuna contra COVID-19.....	31
Figura 10 Cambios en la proteína pico ocurridos tras una mutación.....	32

ABREVIATURAS

ACE2	Enzima Convertidora de Angiotensina 2
ARN	Ácido Ribonucleico
CDC	Centro de Control y la Prevención de Enfermedades
CIOMS	Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas
EDCD	Centro Europeo para la Prevención el control de las Enfermedades
EPP	Equipo de Protección Personal
EUA	Estados Unidos Americanos
H1	Hemaglutinina
HMPV	Meta-neumovirus Humano
HRV	Enterovirus/Rinovirus
IVA	Virus de la influenza A
IVB	Virus de la influenza B
JAMA	The Journal of the American Medical Association
MERS	Síndrome Respiratorio de Oriente Medio
OMS	Organización mundial de la salud.
OPS	Organización Panamericana de Salud
RPN	Ribonucleoproteína
SARS	Síndrome Respiratorio Agudo Grave
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus
SPIKE	Proteína Pico
VOC	Variante de preocupación
VOI	Variante de Interés
VRS	Virus Sincitial Respiratorio

INTRODUCCIÓN

El virus SARS-COV-2 que produce la enfermedad COVID-19 se convirtió rápidamente en un problema de control epidemiológico desde los primeros casos identificados en China a finales del 2019, su propagación en el mundo fue tan rápida que las cifras de contagio y defunción superaron los millones en cuestión de semanas. (X. Tang et al., 2020). Según datos señalados por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), desde diciembre del 2019 hasta el 24 de enero del 2022 se han notificado 376 229 546 casos por COVID-19 y 5 681 828 muertes clasificando a este virus respiratorio como uno de los más letales. En esas mismas fechas la ECDC reportaba al continente americano en el segundo puesto con cifras 136 753 571 casos por COVID-19 y en el primer lugar de defunciones con 2 514 872 casos entre los países afectados, México se encuentra en el quinto lugar con cifras de 4 942 590 casos por COVID-19 y 306 091 defunciones.

Fue el 9 de febrero del 2020 cuando se le clasificó como un nuevo coronavirus patógeno respiratorio de afección única a mamíferos su contagio ocurría al contacto con personas infectadas, los síntomas aparecían de forma súbita con semejanza a los de un resfriado común que se deterioraban al paciente comprometiendo rápidamente su estado ventilatorio. Este coronavirus no es el primero de su familia en generar una pandemia global, 2002 se registraba la primera por Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-COV) y en 2012 por Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), la tasa de mortalidad por el actual coronavirus supera a los dos primeros una cifra que se vuelve exponencial diariamente (Hu et al., 2020).

Debido a la etiología de la enfermedad el control sanitario y las medidas de distanciamiento social no fueron lo suficiente para aminorar la propagación del virus, además el diagnóstico y tratamiento oportuno se complicaba debido a la inexistencia de pruebas diagnósticas y diferencial entre este y otros virus con los cuales compartía similitud en la sintomatología que desencadenaba. Con la llegada del invierno al

transcurrir un año de pandemia surgían las teorías de una posible sindemia entre el virus del SARS-CoV-2 y el de la influenza, que anualmente en temporada invernal es considera un virus propenso a generar brotes pandémicos (OMS, 2020) multiplicando el número de ingresos en nosocomios por enfermedad respiratoria debido a estos virus o a sus coinfecciones.

Una coinfección entre dos patógenos podría llegar a potencializar la etiología de la enfermedad, aumentar la mortalidad y generar un efecto sobre la tasa de frecuencia, en abril del 2020 se reportó una tasa de coinfección por COVID-19 del 21% aún más elevada de lo esperado. (referencia). Un acontecimiento más que resultó como causa de la el número de casos tan elevados de contagio fue la identificación de mutaciones del virus que dieron origen a variantes del virus original.

A principios del 2021 fue identificada en California, Estados Unidos la variante Épsilon del SARS-CoV-2 la OMS la clasificó inicialmente como una variante de interés debido a sus características como sobrepasar el efecto protector de vacunas, una mayor transmisibilidad y severidad que el virus original. Para febrero de ese año el 73.7% de las muestras secuenciadas en el departamento de salud pública de california presentaban alguna de las mutaciones correspondiente a la variante Épsilon. Lo cual podrían haber impactado en la frecuencia de casos por esta mutación en la ciudad de Tijuana B. C. y la población con quien comparte frontera.

ANTECEDENTES

1. SARS-CoV-2

El 31 de diciembre del 2019 se reportaron una serie de casos por neumonía atípica en Wuhan, una provincia de Hubei (China), la etiología de la enfermedad de origen desconocido se manifestaba con una serie de síntomas de aparición súbita, comprometiendo inicialmente las vías respiratorias progresando con un síndrome respiratorio agudo severo que culminaba con una falla sistémica generalizada y la muerte. Fue hasta el febrero del 2020 cuando se logró aislar al patógeno causante, un nuevo beta coronavirus nombrado SARS-CoV-2 con capacidad de infección a mamíferos, su transmisión era por contacto de persona a persona facilitando la trasmisión de la enfermedad a un nivel global en cuestión de semanas(Hu et al., 2020).

El 30 de enero del 2020 se declaró la alerta de epidemiológica por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a causa del SARS-CoV-2, algunos factores como el tiempo transcurrido, la falta de conocimiento sobre su etiología (transmisión, periodo de incubación y sintomatología similar a otros virus), así como el inexistente método de detección y tratamiento reflejaron un aumento rápido de casos a nivel global dentro de los primero tres meses del brote. Una vez que se detectaba un primer caso en alguna región eran necesarias horas para que estos se multiplicarán, de este modo para el 11 de marzo del 2020 la OMS declaró una pandemia global a la enfermedad COVID-19, ese mismo mes se reportaban cifras de 118,629 y 4,292 decesos Figura 1.



Figura 1 Número de casos confirmados positivos y defunciones a inicio del brote del 31 de diciembre del 2019 al 11 de marzo de 2020, OMS

Organización Genómica del Virus

Las investigaciones que se han enfocado a descubrir el origen del virus continúan siendo inexactas, hasta ahora se ha logrado comprobar que el virus actuó a través de un medio intermediario un huésped, esta teoría surgió dado su compatibilidad con los murciélagos en un 96.2% y los pangolines en un 92% (Hu et al., 2020). Además de contar con un material genético de tipo ARN monocatenario de sentido positivo (ssARN), tiene similitud en su secuencia genómica de 79% con el SARS-CoV y en 50% con el MERS-CoV (Figura 2) ambos responsables de las pandemias en 2002 y 2012 respectivamente (Tang et al., 2020).

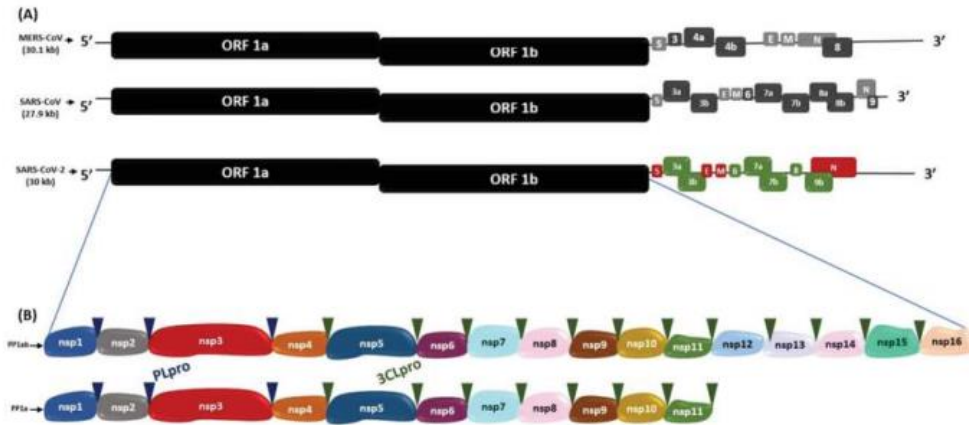


Figura 2 Secuencias genómicas de SARS-CoV-2, MERS-CoV y SARS-CoV-2. (A) Comparación de secuencia genómica del SARS-Cov-2 con MERS-CoV y SARS-CoV (B) Poli proteína 1ab (PP1ab) y la poli proteína 1ª (PP1a) codificadas por ORF 1ª y ORF 1b, con sus respectivas proteínas no estructurales (NSPs) Lam-Gabanillas et al., 2021.

1.1. Proteínas estructurales y no estructurales

El genoma del SARS-CoV-2 tiene una longitud de 29,9 Kb, contiene 14 marcos de lectura abiertos (ORF) flanqueados por regiones no traducidas 5' y 3'. Los ORF1a y ORF1b codifican poliproteínas que luego se escinden para formar 16 proteínas no estructurales (Nsps) que forman el complejo replicasa-transcriptasa viral y, los ORF en el tercio restante del genoma, cerca del extremo 3', codifican cuatro proteínas estructurales principales, la proteína pico o espiga (S), la cubierta (E), la membrana (M) y la nucleocápside (N), que son componentes del virión (Figura 3). Además, el genoma de este virus codifica once proteínas accesorias: ORF3a, ORF3b, ORF3c, ORF3d, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9b, ORF9c y ORF10 (Li et al., 2022).

1.1.1. Proteínas No estructurales (NSP)

Son 16 las proteínas no estructurales presentes en el genoma del virus que provienen del clivaje proteolítico de las poliproteínas PP1a y PP1b las cuales se expresan por el ORF1a y ORF1b. Su función está dirigida a la replicación del virus una vez que se encuentra en la célula huésped. Las Nsps participan tanto en el ciclo viral, siendo Nsp3 y Nsp5 responsables del clivaje de las poliproteínas 1a y 1b para la posterior formación del complejo replicasa-transcriptasa, como favoreciendo el progreso de la infección

viral. (Lam-Cabanillas et al., 2021).

1.1.2. Proteínas estructurales

Las proteínas estructurales del virus son cuatro y tienen un papel importante en su replicación, cada una de ellas tiene una función específica para que el virus pueda infiltrarse dentro de una célula huésped, reproducirse y posteriormente liberar sus nuevas replicadas listas para infectar a otros de acuerdo con lo revisado por Tang et y colaboradores en el 2020:

Proteína Pico o Espícula (S): Tiene función de cortador gluco-proteico y es la que media la unión y fusión del virus a la célula huésped a través sus sub unidades S1 y S2, ubicadas en el ectodominio. La subunidad S1 presenta un dominio N-terminal, un dominio C-terminal y un dominio de unión al receptor conservado (RBD) que contiene un núcleo y un motivo de unión al receptor (RBM).

Proteína de Envoltura (E) y de Membrana (M): Las proteínas M y E se encargan de la formación de la envoltura viral la cual se fusiona posteriormente con la membrana de la célula huésped. Su interacción es suficiente para la producción y liberación de partículas virales.

Proteína de Nucleocápside (N): Su estructura está conformada por dos dominios bien plegados, conocidos como dominio N-terminal (NTD) y dominio C-terminal (CTD). Crea un complejo de ribonucleocapsides helicoidal de ARN positiva que al interactuar con la membrana de la célula y la proteína S. Se une directamente al ARN viral y le provee estabilidad.

1.2. Proteína Pico (S)

La proteína espícula, pico o Spike (S), representa el factor de ensamblaje del virus con la célula huésped (Figura 4), el cual ha demostrado tener cierta preferencia por la enzima enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Esta enzima se encuentra en mayor porcentaje en células del tracto respiratorio desde nariz hasta pulmones y en menor concentración en otros órganos (riñón, hígado, intestinos, corazón, cerebro, etc.),

se le atribuye a la diseminación del virus al deterioro de la función orgánica característica de la enfermedad que concluye en la falla sistémica y muerte del paciente (Pawlik., et al., 2020).

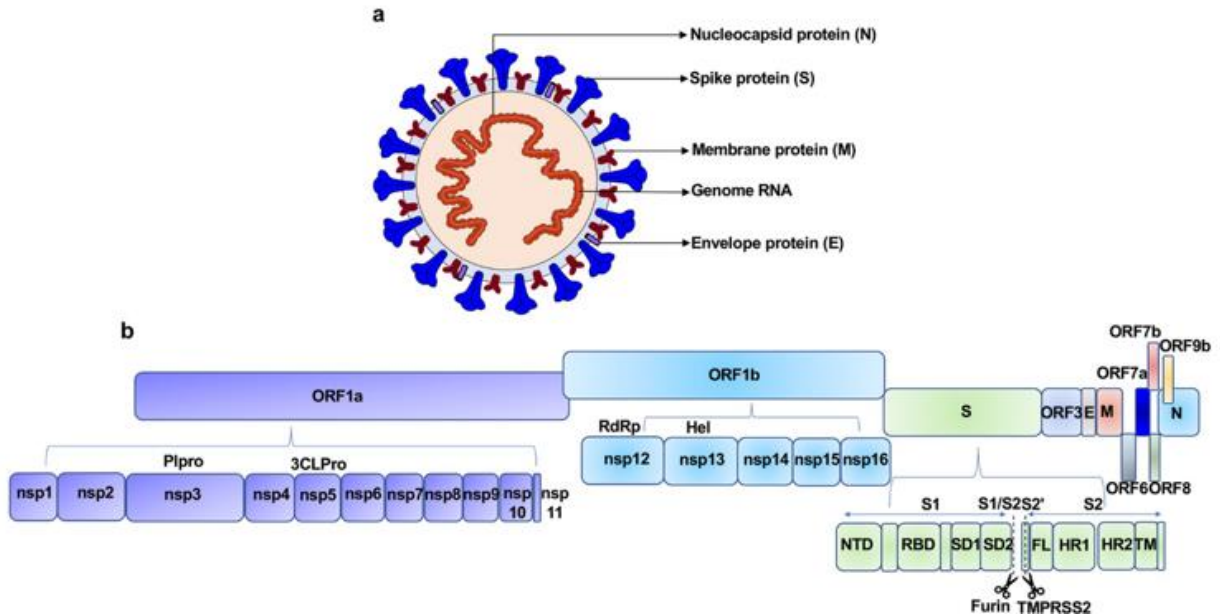


Figura 3 Estructura típica del virus SARS-CoV-2. El virus del SARS-CoV-2 tiene una medida de 29.9KB, una nucleocápsida compuesta por ARN genómico y una nucleocápside fosforilada (N) esta se encuentra dentro de bicapas de fosfolípidos cubierta por dos tipos de proteínas; la proteína pico (S) y la hemaglutinina esterasa (HE) la cual se comparte solo entre algunos coronavirus. Mientras que la proteína de la membrana (M) y la proteína de la envoltura (E) se encuentran entre las proteínas S en la envoltura viral. La línea punteada indica la escisión del sitio S1/S2 y S2' por Furin y TMPRSS2 (Zhang et al., 2021).

Esta proteína cuenta además con un ectodominio (una proteína integral de la membrana plasmática que queda de lado extracelular) que se divide de dos subunidades con funciones específicas para lograr el ensamblaje con la célula huésped; La sub unidad 1 (S1) en la sub unidad de ensamblaje con el receptor (RBD) y la subunidad 2 (S2) que interviene en la fusión de membranas facilitando el ingreso del genoma viral a la célula diana (D. Tang et al., 2020).

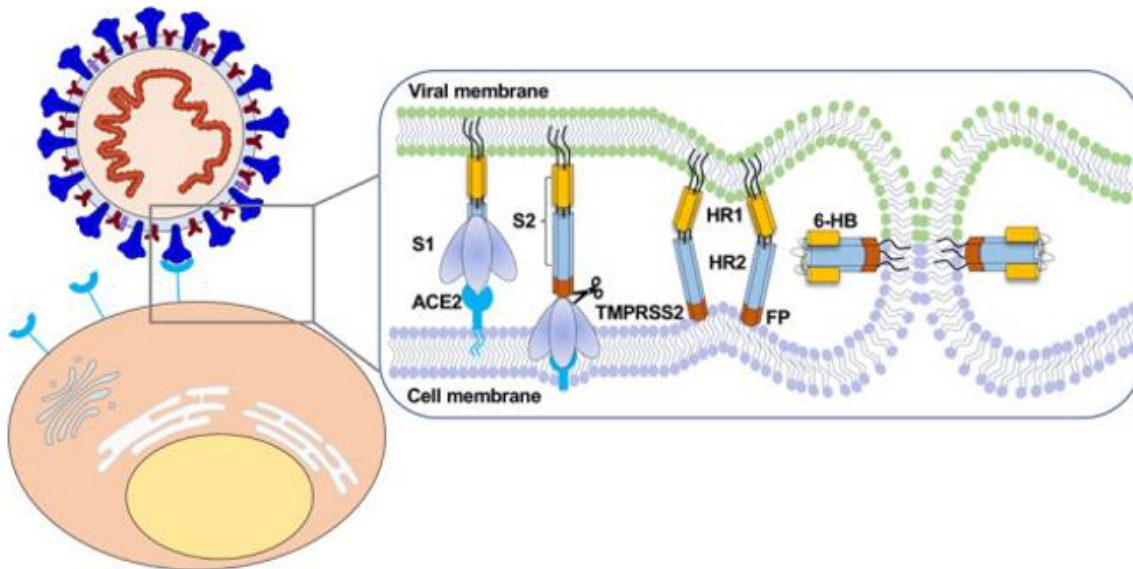


Figura 4 Diagrama de la estructura del virus SARS-CoV-2 y su unión a la célula huésped. Unión de proteína S al receptor ACE2 y unión del virus a la célula; La proteína S escindida por TMPRSS2 produce subunidades S1 y S2. HR1 y HR2 de la subunidad S2 se acercan gradualmente y forman un haz de seis hélices (6-HB), lo que hace que la envoltura del virus y la membrana de la célula huésped se fusionen por completo (Zhang et al., 2021).

1.3. Ciclo Biológico

Su ciclo biológico de infección al tener contacto con alguna persona infectada que, al hablar, toser o estornudar libera microgotas portadoras que quedan suspendidas en el ambiente o superficies. El individuo sano al tener contacto con estas pequeñas partículas y llevarlas a ojos, nariz o boca le facilita la unión con la ACE2 y la subunidad 2 se activa al tener contacto con la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2) ubicada en su superficie de la célula; al actuar estas dos subunidades juntas fusionan la membrana viral del huésped, liberando en el citoplasma de la célula huésped su genoma viral (Tang et al., 2020).

Una vez que ocurre esto la célula huésped comienza a traducir poliproteínas y proteasas virales esenciales en la transcripción del virus, las poliproteínas (pp1a y pp1b) se dividen en 16 proteínas no estructurales de función específica que permite formar el complejo de replicación junto con el ARN polimerasa dependiente de ARN, que sintetiza una plantilla de cadena de ARN negativa de longitud completa que es utilizada para

replicar el genoma completo de ARN y generar las plantillas individuales de mRNA subgenómico indispensable para la traducción de las proteínas virales estructurales y accesorias. Las proteínas virales son transferidas desde el retículo endoplasmático al aparato de Golgi donde se ensamblan los nuevos viriones y al madura para ser liberados de la célula para infectar al huésped o bien infectar a uno nuevo por contacto de las microgotas liberadas repitiendo continuamente el ciclo de replicación (Choudhary et al., 2020).

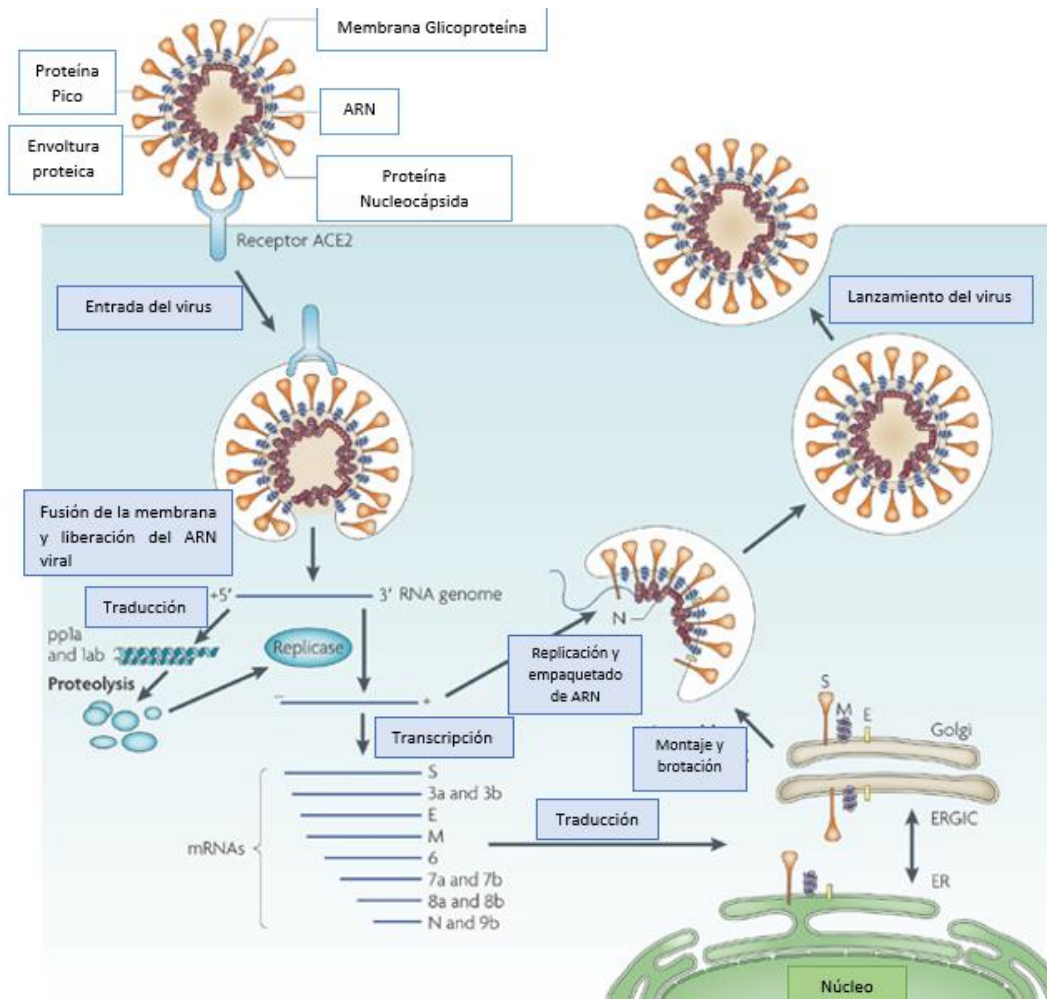


Figura 5 Ciclo de vida del SARS-CoV en células huésped. Al comienzo de la infección, el SARS-CoV-2 se dirige a las células epiteliales nasales y bronquiales, ingresando a las células huésped a través de una vía de endocitosis mediada por interacciones de proteína S-enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). El ARN viral ingresa al citoplasma y luego el ribosoma del huésped traduce ORF1a u ORF1ab. Las poliproteínas virales se dividen en NSP5 y se ensamblan en los complejos de replicación y transcripción. Los ARNm virales subgenómicos actúan como moldes para la traducción de proteínas

virales. Los viriones de la progenie se ensamblan en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. Posteriormente, los viriones son exocitados para completar el ciclo de vida (Wiersinga et., al 2020).

Se ha comprobado que las microgotas que dan pie al proceso de contagio pueden sobrevivir en superficies inanimadas de 3 a 4 días (dependiendo del tipo de material) y su degradación comienza en las siguientes 48 a 72 horas, mientras que las volátiles son respiradas directamente por el individuo sano al estar en contacto con ambiente contaminado, infiltrándose así al sistema respiratorio y repitiendo el ciclo biológico. Un medio de transmisión que no se debe de descartar es por contacto dentro de los nosocomios médicos con accesorios personales que estén contaminados por el ambiente ya que el virus se puede fijar en la ropa, dejando expuesto a personas vulnerables de aquellos que continuamente se exponen (personal de salud). (Wiersinga et al., 2020).

Es difícil identificar el momento exacto donde una persona se puede infectar pero se puede hacer una estimación tomando en cuenta la exposición como inicio del periodo de incubación a partir de ahí pueden transcurrir de 1 a 14 días con una media de 5 para que el paciente presente el primer síntoma, en mucho de esto se ve involucrado el estado del sistema inmunológico ya que han registrado casos de paciente positivos asintomáticos, cabe señalar que durante este proceso aun cuando no ha presentado síntoma alguno ya puede infectar a otros. Se ha considerado que este evento contribuyó al aumento tan rápido de caos durante la pandemia además se ha reportado que el porcentaje de casos asintomáticos detectados por PCR en ocasiones está por encima del 80 %, sugiriéndose que el virus podría tener un potencial mayor que el estimado previamente para propagarse en silencio y por un periodo prolongado, quizás más de 14 días (Munster et al., 2020).

1.4. Sintomatología

Las cifras a nivel mundial indican que la enfermedad por COVID-19 se comporta clínicamente de diferente forma (Figura 6), relacionándose con la edad de tal modo que en un 81% de la población infectada los casos evolucionan de forma leve entre edades de 10 a los 50 años, en un 14% de la población son graves y suelen ser sujetos mayores

a 60 años de edad y, los casos más críticos equivalentes al 5% restante son adultos mayores de 68 años, los cuales suelen referir algún tipo de comorbilidad que se han asociado con la severidad de la patología, tales como (Hu et al., 2020):

- Diabetes
- EPOC
- Asma
- Inmunosupresión por medicamentos o enfermedad (VIH/SIDA)
- Enfermedades cardiovasculares (hipertensión)
- Insuficiencia renal
- Además de condiciones físicas como la obesidad y el consumo de tabaco entre otras.

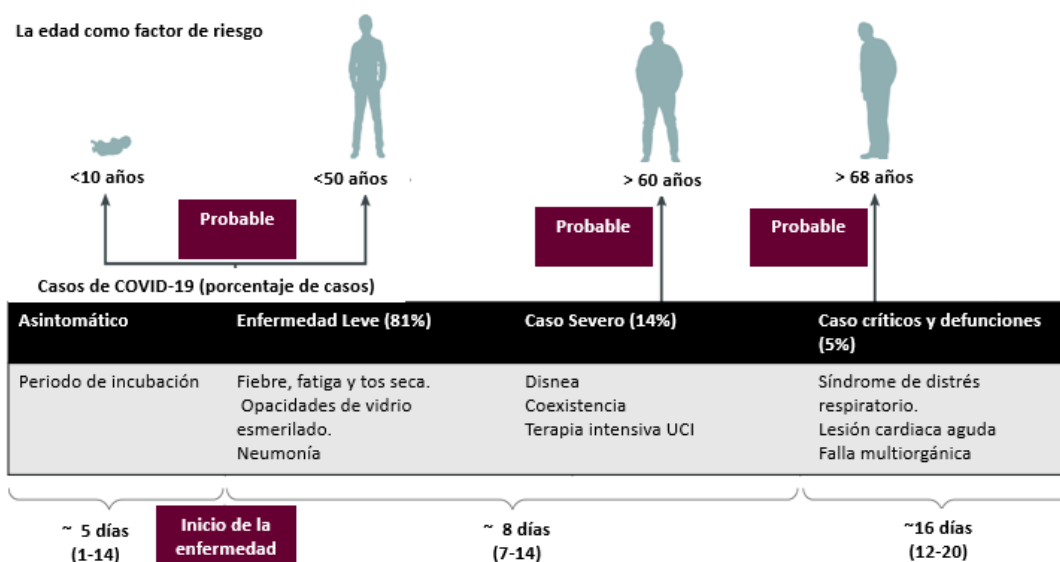


Figura 6 Características clínicas y epidemiológicas de COVID-19. La enfermedad por COVID-19 se presenta más severamente en adultos mayores a 68 años (5%) que presentan alguna comorbilidad (Hu et al., 2020).

En un estudio realizado en Estados Unidos, en el Hospital Evergreen se reveló, que de 21 casos positivos a COVID-19 los síntomas más comunes entre los pacientes fue la dificultad respiratoria en un 76%, seguido de la fiebre mayor a 38°C en un 52% y finalmente la tos seca en un 48%; del total de los casos el 71% de los pacientes

necesitaron apoyo ventilatorio. Las complicaciones que se desarrollaron en mayor frecuencia fueron la insuficiencia renal crónica y el infarto agudo miocardio, vinculando estos hallazgos a complicaciones generadas por la proliferación del virus a órganos. (Arents et al., 2020).

Fue debido a la variabilidad que existe entre los síntomas y cómo detonan de diferente forma en cada individuo, que la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a la enfermedad y sus síntomas en cuatro diferentes categorías;

- Leve: Pacientes con una infección respiratoria superior sin complicaciones asociadas. La cual puede confundirse con otra enfermedad respiratoria viral.
- Neumonía: Pacientes con neumonía sin necesidad de oxígeno suplementario ni otros criterios de severidad.
- Neumonía severa: Pacientes con una frecuencia respiratoria mayor a 30 respiraciones por minuto, edema pulmonar o saturación de oxígeno menor a 93% sin oxígeno suplementario.
- Síndrome de distrés respiratorio agudo: Paciente con apoyo ventilatorio. (Yuen et al., 2020)

El tiempo promedio en el que se pueden presentar síntomas desde el contacto con el individuo portador es de 5 días, aun cuando el 97.5% de personas que desarrollan síntomas lo hacen en promedio a los 11,5 días pasando por alto el periodo de contagio que sucede entre los primeros 5 días. La enfermedad COVID-19 se manifiesta de leve a fulminante, teniendo una tasa de letalidad que varía de acuerdo con la edad desde 0.3 por cada 1000 muertes entre pacientes de 5 a 17 años comparado con 304.9 muertes por cada 1000 casos entre pacientes de 85 años o más. Con una letalidad intrahospitalaria del 40% entre los pacientes hospitalizados con soporte ventilatorio (Wiersinga et al., 2020). Algunas otras causas que se han asociado también a la severidad de la enfermedad son las coinfecciones a las cuales el paciente se puede exponer al ingresar a un medio hospitalario, donde las enfermedades transmitidas entre pacientes por contacto son difíciles de contener.

1.5. Coinfecciones entre el virus del SARS-CoV-2 y otros patógenos

Una coinfección entre COVID-19 y otro patógeno con sintomatología similar podría comprometer el diagnóstico de pacientes portadores de virus del SARS-CoV-2, al cual se le brindaría un tratamiento inadecuado para la evolución de la enfermedad comprometiendo su estado de salud y de vida, en el caso contrario, pacientes con infección por otro patógeno respiratorio que genere un tratamiento innecesario, donde se puede exponer al paciente a un ambiente contaminado y adquiera la enfermedad (nosocomio), (Chen et al., 2020).

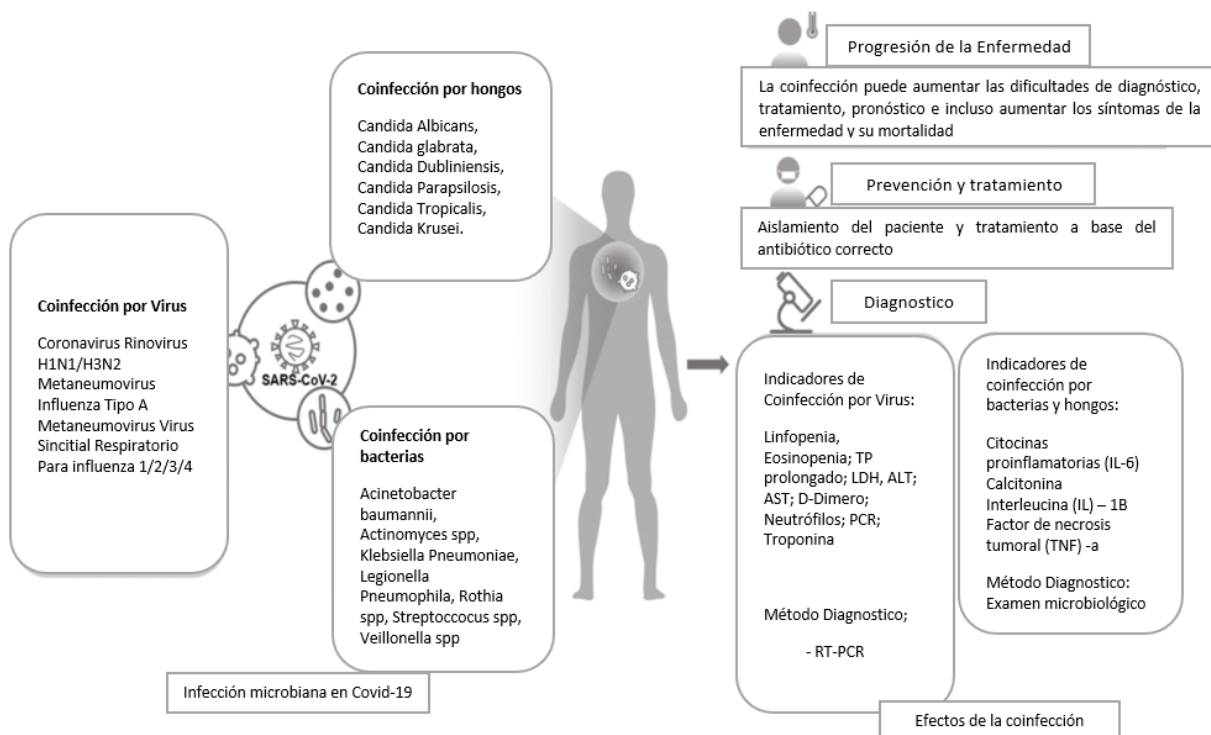


Figura 7 Virus del SARS-Cov-2 en coinfección con virus, bacterias y hongos. La coinfección de virus del SARS-CoV-2 con otros patógenos como virus respiratorios, bacterias y hongos aumenta la dificultad de diagnóstico, tratamiento y pronóstico de COVID-19, e incluso puede ser un factor que potencialice los síntomas y la mortalidad de la enfermedad (Chen et al., 2020).

Existen estudios que revelan que incidencia de coinfección más comunes con el virus del SARS-CoV-2 son por virus respiratorios, de los más comunes se encuentra el enterovirus/rinovirus (hRV), metaneumovirus humano (Hmpv), virus respiratorio sincitial (VRS) y otros coronavirus, no COVID-19. Los cuales tienen a tener una elevación en la

frecuencia de casos durante la temporada invernal (Lin et., al 2020) aumentando el riesgo de una coinfección entre ellos y por consecuencia la mortalidad (Ponti et al., 2020). Algunos estudios han demostrado que la infección por virus del SARS-CoV-2 suele ser leve, siendo un elemento clave la coinfección, pues esta puede aumentar la susceptibilidad de los pacientes para desarrollar la enfermedad grave al comprometer la función inmunológica del cuerpo. (Neta y col. 2020).

En un estudio del 3 al 5 de marzo del 2020 en el norte de California, Estados Unidos se evaluaron 1217 pacientes con posibles diagnósticos de SARS-CoV-2 o de algún otro virus respiratorio, del total de muestras 116 fueron positivas a SARS-CoV-2, 24 de ellas (20,7%) presentaron coinfección con otro patógeno, entre las más frecuentes se encontró el rinovirus/enterovirus (6.9%), virus respiratorio sincitial (5.2%) y otro tipo de coronavirus (4.3%), las 1101 muestras restantes fueron negativas a COVID-19, aun cuando fueron positivas algún otro virus respiratorio. Estos resultados recogen la importancia de un diagnóstico diferencial y el error de hacer diagnósticos con base a la sintomatología referida por los pacientes (Kim et al., 2020)

En el caso de una enfermedad respiratoria adquirida en la comunidad puede ser el factor que debilite el sistema inmunológico del paciente y facilite el desarrollo de COVID-19 (Hu et al., 2020).

Un segundo estudio realizado entre el 20 de enero y el 1 de febrero en el hospital popular de Shenzhen evaluó a 186 muestras de pacientes seleccionados al azar, de los cuales 92 casos resultaron positivos a virus del SARS-CoV-2, 3.2% (6 casos) presentaron coinfección con otro agente viral, de los virus más comunes encontrados fueron la influenza A y el enterovirus/rinovirus y entre los virus con mayor compatibilidad fue la influenza B, el virus sincitial respiratorio (VRS), metapneumovirus y otros coronavirus no COVID-19 (Lai et al., 2020).

1.5 Método de Detección Nucleico RT-qPCR

La reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-qPCR) es hasta ahora la prueba diagnóstica considerada estándar de oro para detectar

el virus SARS-CoV-2 (Figura 8), ya que identifica algunos de los genes virales como; N/ORF1ab, N1/N2, N/E presentes en las células nasofaríngeas donde se aloja el virus.

La prueba permite detectar las copias del virus en la muestra disminuyendo el porcentaje de falsos negativos y permitiendo la detección de pacientes asintomáticos. Este procedimiento implica la extracción de ácido ribonucleico (ARN) de cadena simple del virus y a partir de él, se realiza el proceso de retro transcripción en el cual se genera una cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN) de cadena única (ADNc) para posteriormente amplificar y detectar copias por medio de un termociclador.

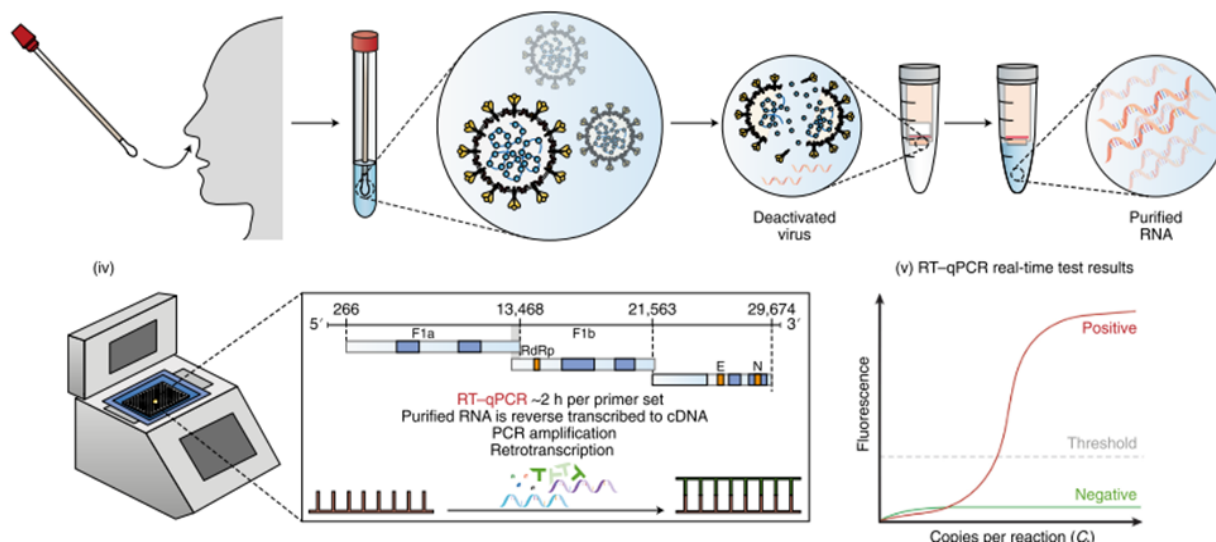


Figura 8 Método de Detección Nucleico RT-QPCR. Permite la detección de copias nucleicas del virus específico, a través de la extracción de ácido ribonucleico (ARN) de cadena simple quien es sometido a una retrotranscripción con la intención de generar ácido desoxirribonucleico (ADN) de cadena única (ADNc) que se amplificaron para detectar finalmente las copias virales.

2. Virus de la Influenza Tipo A y Tipo B

El virus de la influenza afecta a la población en general y es muy común que durante la temporada invernal aumenta su frecuencia, siendo considerado por la OMS como un virus propenso a generar epidemias estacionales. Este virus tiende a cambiar constantemente su estructura evadiendo la memoria del sistema inmunológico generada por las vacunas produciendo reinfección. Los virus de la influenza pertenecen a la familia Orthomyxoviridae y se conocen tres serotipos con afección a mamíferos Influenza A/B/C, siendo la primera la que afecta con mayor frecuencia a los individuos.

Estos virus tienen un genoma de tipo ARN en ocho segmentos que codifican 10 proteínas (2 glicoproteínas): la Hemaglutinina (H1) y la Neuraminidasa (N); la proteína estructural M1, dos no estructurales involucradas en el proceso de replicación de polaridad negativa y la proteína M2, que constituye el canal de protones que acidifican la partícula viral y permite su descapsidación para liberar segmentos de ribonucleoproteína (RNP) en el núcleo celular (Hun-Opfer, 2009).

2.1. Ciclo Biológico

El virus de la influenza logra mediante la glicoproteína de Hemaglutinina (H) reconocer a los receptores celulares (residuos de ácido siálico), permitiendo la entrada del virus a la célula hospedadora. Para que las réplicas del virus puedan abandonar la célula huésped, se activa glicoproteína de neuraminidasa (N), la cual degrada los residuos de ácido siálico y ocurre la liberación de réplicas. Las variaciones en estas dos glicoproteínas del virus es lo que genera la reincidencias de infección anuales por influenza (Hun-Opfer, 2009).

2.2. Características Clínicas del Virus de la Influenza

El virus respiratorio de la gripe (influenza) se divide en cuatro categorías: influenza tipo A, B, C, o D presentando las siguientes características (Flerlage et al., 2021).

- Los virus de tipo A son los de mayor importancia para la salud pública, debido a su potencial patogenicidad y se categorizan basándose en las dos proteínas que presentan en su superficie Hemaglutinina (H) y Neuraminidasa (N).
- Los virus de tipo B no se clasifican en subtipos, pero los circulantes actualmente pueden dividirse en dos linajes B/Yamagata y B/Victoria.
- Los virus de tipo C se detectan con menos frecuencia y suelen causar infecciones leves, por lo que carecen de importancia desde el punto de vista de la salud pública.

2.3. Síntomas

El cuadro de síntomas que desarrolla la influenza se ha relacionado mucho con el generado por COVID-19, esto ha influenciado en determinado porcentaje en el diagnóstico correcto en los casos de cuadros leves por COVID-19 pero pueden encontrarse algunas diferencias como se señalan en la tabla 2

	Influenza	COVID-19
Asintomático o sintomático	Los pacientes pueden estar asintomáticos debido a la inmunidad colectiva.	La mayoría de los pacientes desarrollan síntomas dentro de los 2 días posteriores a la infección.
Diseminación viral	5 a 10 días	Hasta 14 días o incluso más
Gravedad de la enfermedad	La mayoría de las infecciones son de leves a moderadas.	Puede ocurrir una enfermedad grave
Mortalidad	Menos que 1%	3-4%
Vacunas	Vacunas disponibles; la eficacia varía de una temporada a otra	No hay vacuna disponible, ensayos clínicos en curso
Tratamiento	Oseltamivir, Zanamivir, Peramivir, Baloxavir	No hay tratamiento disponible, ensayos clínicos en curso.
Síndrome de distrés respiratorio agudo	Menos común	Más común

Tabla 1 Comparativa de síntomas COVID-19 e influenza. Los síntomas que desarrolla por influenza y COVID-19 leve o moderada suelen ser muy similares, realizar diagnósticos diferenciales para ambos virus atribuiría en el beneficio de tratamientos y detecciones de coinfecciones (JEAN-F. TOMB et al., 1997).

2.4. Casos de coinfección por Influenza

En un estudio retrospectivo se estudiaron 2759 muestras, de las cuales 625 (22.7%) dieron positivas a virus de la influenza A-B y estas 371 (60.22%) pertenecían a pacientes positivos a influenza tipo A y 228 (39.8%) influenza tipo B y solo 10 casos (1.6%) presentar coinfección por virus de influenza tipo A y B en la misma muestra (Pérez-García et al., 2016).

3. Coinfección de Influenza A / B y SARS-CoV-2

Una elevación de casos de coinfección entre el virus de la influenza y SARS-CoV-2 se previeron durante la temporada invernal, la realidad es que existen muchas semejanzas entre estos dos virus desde el tejido que afectan, los síntomas que generan, el modo de transmisión e infección. Las investigaciones dirigidas a este tema han debatido los efectos de la coinfección entre ambos virus, algunos resultados concluyen que el deterioro respiratorio es más rápido en pacientes que presentan la coinfección mientras otros estudios dieron como resultado que las coinfecciones generan síntomas más leves. En un tercer escenario dependería de que virus fue contraído primero, que daño y secuelas dejó para que el segundo resulte con mayor o menor agresividad.

En estudio observacional Lai y colaboradores en 2020 buscaban identificar los virus respiratorios con mayores casos de coinfección con el virus del SARS- CoV-2 reveló que entre los virus más comunes en coinfección se encontraba el virus de la influenza A(IVA) y los que tienen mayor compatibilidad se encuentra el virus de la influenza tipo B (IVB)y el virus sincitial respiratorio (VRS), cabe destacar que este estudio compara a China lugar donde se originó la enfermedad y Estados Unidos (E.U.A.) donde actualmente se encuentra la mayor incidencia de casos por COVID-19 Tabla 3

Otro estudio experimental realizado por Bai y colaboradores en 2021 en el que través de la coinfección experimental realizada en líneas celulares con el virus de la influenza A (IAV) y el virus SARS-CoV-2 pseudotipado o vivo, demostraron que la preinfección con IAV promovió significativamente la infectividad del SARS-CoV-2 por medio del aumento de la eficiencia de la entrada del virus a las líneas celulares. Sorprendentemente, in vivo, se observó un aumento de la carga viral del SARS-CoV-2 y un daño pulmonar más grave en ratones coinfectados con IAV. Además, tal mejora de la infectividad del SARS-CoV-2 no se observó con varios otros virus respiratorios, probablemente debido a una característica única de IAV para elevar la expresión de ACE2. En este estudio se presenta información en el que IAV tiene una capacidad única para agravar la infección por SARS-CoV-2 y, por lo tanto, la prevención de la infección por IAV es de gran importancia durante la pandemia de COVID-19 (Bai et al., 2021).

En diciembre del 2020 justo un año después de los primeros casos reportados en Wuhan, China la OMS anunciaba la validación de la primera vacuna nombrada “Comirnaty de ARN mensajero” contra COVID-19, elaborada por el laboratorio Pfizer/BionTech. Recientemente se ha reportado un aumento en las tasas de inmunización por esta y otras vacunas en diferentes partes del mundo (Figura 11).

Actualmente existe una lista distintiva de vacunas que protegen contra la COVID-19 y una amplia gama de evidencia científica que respalda el estudio del virus, pero, son ahora las mutaciones de éste las que se encuentran generando nuevos brotes endémicos en distintas regiones del mundo los cuales se han asociado a una mayor infectividad y mortalidad que el virus original. Frente a esta nueva amenaza de salud pública las investigaciones se han inclinado a conocer la patogénesis de estas nuevas mutaciones, su relación con el diagnóstico clínico y la efectividad de las vacunas contra ellas.

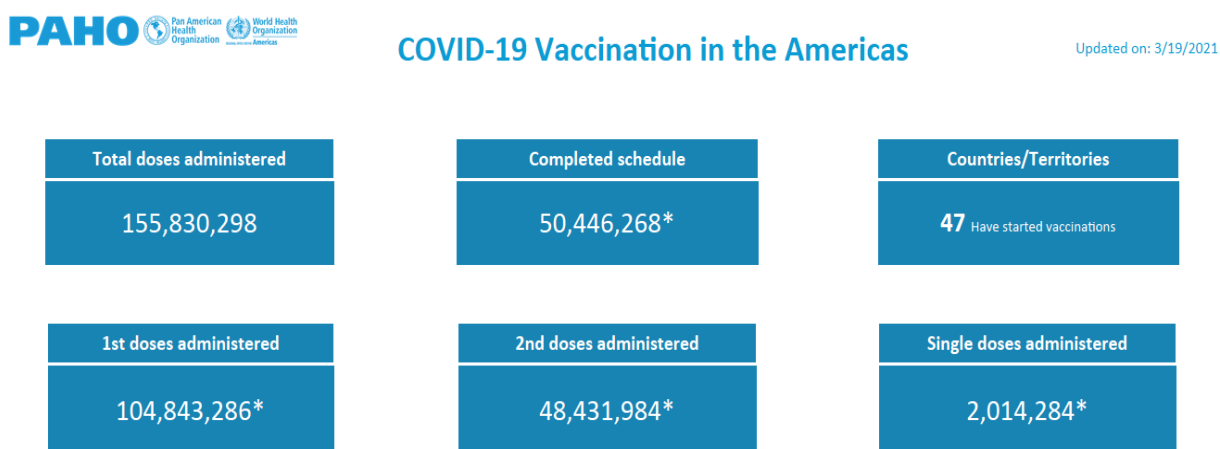


Figura 9 Control de datos de dosis aplicadas de vacuna contra COVID-19 hasta el 19 de marzo del 2021 (OMS 2020).

4. Mutaciones del Virus SARS-CoV-2

Las mutaciones de un virus pueden ocurrir debido al aumento de casos por infección en la población; una mutación es un cambio en la secuencia del virus, un virus mutado genómicamente se denomina variante del virus original, el cual a su vez pueden presentar de una o varias mutaciones de las cuales dependerá para aumentar su transmisibilidad y mortalidad; si una variante presenta estos cambios se definirá como variante de

preocupación o de interés para la población. La elevación de casos por COVID-19 atribuidos a las nuevas mutaciones se han aumentado con la identificación de otras en distintas regiones del mundo, siendo actualmente las mutaciones del virus quienes están generando preocupación debido a su facilidad de transmisión y cambios en la proteína pico (Wang et al., 2021).

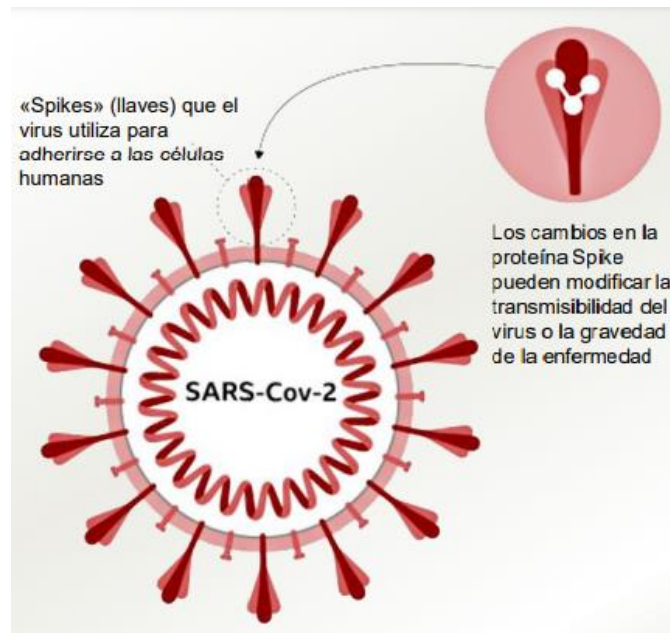


Figura 10 Cambios en la proteína pico ocurridos tras una mutación (Wang et al., 2021).

4.1 Variantes del SARS-Cov-2

De acuerdo con la definición de los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (CDC), una variante del SARS-CoV-2 es un genoma viral (código genético) que puede incluir una o más mutaciones. En algunos casos, un grupo de variantes con cambios genéticos similares, como un linaje o grupo de linajes, puede ser designado por las organizaciones de salud pública como variante bajo monitoreo (VBM, por sus siglas en inglés), variante de preocupación (VOC, por sus siglas en inglés) o variante de interés (VOI, por sus siglas en inglés) debido a atributos y características compartidas que pueden requerir medidas de salud pública.

La OMS clasificó a las variantes encontradas en el SARS-Cov-2 en tres grupos según los cambios en su genoma y su mortalidad como; Variante de gran consecuencia

(VOHC), interés (VOI), de preocupación (VOC) y de bajo vigilancia (VBM).

Variante de gran consecuencia (VOHC)

Son aquellas que muestra una clara evidencia de que las medidas de prevención o las medidas médicas paliativas (MCM, por sus siglas en inglés) han reducido significativamente la efectividad con respecto a las variantes que circularon previamente.

Variantes de interés (VOI)

Son que aquellas que presentan:

- Cambios fenotípicos en comparación con un aislado de referencia o tiene un genoma con mutaciones que conducen a cambios de aminoácidos asociados con implicaciones fenotípicas establecidas o de sospecha.
- Se ha identificado que causa transmisión comunitaria, múltiples casos conglomerados de COVID-19, o se ha detectado en varios países.

Variantes de Preocupación (VOC)

- Aquellas que cumplen los criterios de una variante VOI (por sus siglas en inglés) y que además presente uno o más de los siguientes cambios como;
- Aumento de su transmisibilidad que genere cambios perjudiciales en la epidemiología de la enfermedad.
- Aumento en su virulencia o en la presentación clínica de la enfermedad.
- Disminución de la eficacia de las medidas de prevención, inmunización, pruebas diagnósticas y tratamientos contra la enfermedad.

Variantes Bajo Vigilancia (VBM)

Aquellas que presentan algún cambio en el genoma del virus con sospecha a generar

un riesgo en el futuro, a pesar de que aún no han ocurrido siendo necesario la vigilancia estrecha de la prevalencia de casos por esta variante.

5. Variante Épsilon

Desde el comienzo de la pandemia, la OMS ha descrito ocho variantes de interés (VOI): Épsilon (B.1.427 y B.1.429); Zeta (P.2); Eta (B.1.525); Theta P.3); iota (B.1.526); Kappa (B.1.617.1); Lambda (C.37) y Mu (B.1.621).

La variante Épsilon fue identificada en California, EE. UU., a inicios del 2021 según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedad (CDC) se clasificó como de interés el 26 de febrero del 2021, el 19 de marzo se reclasificó a variante de preocupación, para posteriormente reclasificarse como variante de interés el 29 de junio del mismo año y finalmente el 21 de septiembre del 2021 como variante bajo vigilancia. Mientras que la OMS la clasificó desde un inicio como de interés el 5 marzo 2021 y de alerta epidemiológica el 6 julio 2021 para finalmente a inicios de noviembre del 2021. Esta variante alberga mutaciones específicas (B.1.427: L452R, D614G; B.1.429: S13I, W152C, L452R, D614G) (Aleem et al., 2022). Algunas de las características epidemiológicas que se presentaron fueron:

Esta variante se relacionaba con el aumento de casos por COVID-19 en el sur de EE. UU. California que se cursó durante la temporada invernal noviembre 2020 a enero 2021, las características epidemiológicas que se notaron en esta variante fueron:

- Reducción moderada de la neutralización utilizada en sueros de convalecencia y post vacunación.
- Aumento en su transmisibilidad de un 20%.
- Resistencia a las neutralizaciones terapéuticas conocidas.
- Aumento del 0 % al >50 % de los casos secuenciados del 1 de septiembre de 2020 al 29 de enero de 2021, mostrando un aumento del 18,6 al 24 % en la transmisibilidad en relación con el tipo silvestre.

Para julio del 2021 se había propagado a 34 países, a esta variante se le han identificado tres principales mutaciones: en la proteína S en su subunidad uno (S1) en el dominio de

unión RBD la L452R y dos S131-W152C en la nucleocápside (N) el dominio N-terminal (NDT) reduciendo la actividad neutralizante de los anticuerpos generados por las vacunas o por enfermedad adquirida.

Según datos de la CDC el continente americano redujo significativamente el número de casos por COVID-19 descendiendo del primer al tercer continente entre los cinco con una cifra de 11 937 718 casos reportados hasta el 6 de junio del 2022 y 2 758 090 muerte desde el inicio del a pandemia; la evidencia relacionado los brotes de la enfermedad con los cambios del genoma del virus y las nuevas variantes. En esas mismas fechas en EE. UU. los casos por COVID-19 alcanzaron 85 515 980 generando un riesgo para que nuevas variantes surjan, en México país frontera con EE. UU. la prevalencia de casos es mucho menor con 5 823 844.

Sin embargo, debido al constante cruce fronterizo entre estos dos países la propagación de alguna variante es muy posible, tan solo en el estado de California se reportan hasta febrero del 2022, 8 343 213 casos por contagio de SARS-CoV-2, un promedio 12 209 casos diarios. En esas mismas fechas en Baja California se reportaron 128 022 casos por contagio, una cifra en comparación menor pero que no descarta el riesgo de nuevos brotes debido al cruce fronterizo. El municipio de Tijuana tiene una de las fronteras con EE. UU. con mayor cruce diario, donde las cifras por contagio han alcanzado los 45 393 casos confirmados por SARS-CoV-2.

En base a este escenario, es de importante relevancia conocer la prevalencia de casos por contagio por SARS-CoV-2 y las nuevas variantes en relación con las características sociodemográfica de la población y la exposición a una coinfección por patógenos comunes como los virus respiratorios que circulan en el ambiente especialmente en temporada invernal que sumado a las comorbilidades (hipertensión, diabetes, obesidad, etcétera) que caracterizan a cada población, brindaría una oportunidad de mejora en el control y manejo de nuevos brotes epidémicos por este virus y sus variantes.

JUSTIFICACIÓN

El virus del SARS-CoV-2 que causa la enfermedad COVID-19 continúa siendo hoy en día de importancia mundial y de investigación, aún con la evidencia científica y las estrategias de prevención los casos positivos siguen siendo de incertidumbre y temor ante su diagnóstico. Se ha observado que el individuo portador puede desarrollar una sintomatología nula, leve, moderada o hasta una grave que involucra complicaciones sistémicas, estancias hospitalarias prolongadas y en casos graves la muerte, aunado a este panorama la evidencia sobre el comportamiento de las coinfecciones virales respiratorias la presencia de factores de comorbilidad (obesidad, enfermedades cardíacas, diabetes, etc.) podrían condicionar al individuo susceptible a desarrollar rápidamente un cuadro mas severa de COVID-19 requiriendo el monitoreo de la incidencia en nuestro estado.

La variante Épsilon se detectó a inicio del 2021 al sur de California EE. UU. y se le atribuyó el aumento de casos por COVID-19 durante esa temporada (noviembre 2020 a febrero 2021), se extendió rápidamente por 29 países adicionales, por lo que ciudades fronterizas al país como Tijuana Baja California tienen mayor riesgo de prevalencia y diseminación de dicha variante aumentando el impacto en la frecuencia de casos graves por enfermedad respiratorias.

La implementación de técnicas moleculares como PCR en tiempo real permite la evaluación de la frecuencia de la enfermedad y su relación con la sintomatología. El impacto potencial de coinfección del virus de la influenza y la variante Épsilon no ha sido completamente estudiado por lo anterior es necesario identificar si estas nuevas mutaciones, tendrán un efecto relacionado en torno a la presencia de una coinfección de virus respiratorios como el de la influenza. Además, se requiere la implementación de la epidemiología molecular con la búsqueda de variantes en Baja California por métodos sensible como la secuenciación de nueva generación.

HIPÓTESIS

Como en otros años con la llegada del invierno los casos por enfermedades causadas por virus respiratorios se presentan con mayor frecuencia, esto podría ser causa suficiente para que ocurra un aumento en la prevalencia de coinfecciones entre el virus de la influenza A/B con la variante Épsilon del SARS-CoV-2 en comparación con sus negativos de muestras obtenidas de noviembre del 2020 a febrero del 2021 de la Secretaría de Salud de Tijuana Baja California, relacionando la presencia de una coinfección a la sintomatología referida por los pacientes.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar prevalencia de coinfecciones de los virus de Influenza Tipo A/B y la variante Épsilon del SARS-CoV-2 y en población de Tijuana, Baja California.

Objetivos específicos

Determinar la frecuencia de la variante Épsilon del SARS-CoV-2 mediante la identificación de las mutaciones S13I, W152C y L452R por medio de RT-qPCR.

Determinar la prevalencia de los virus de la influenza A y B en muestras positivas y negativas a la variante Épsilon del SARS-CoV-2 por RT-qPCR.

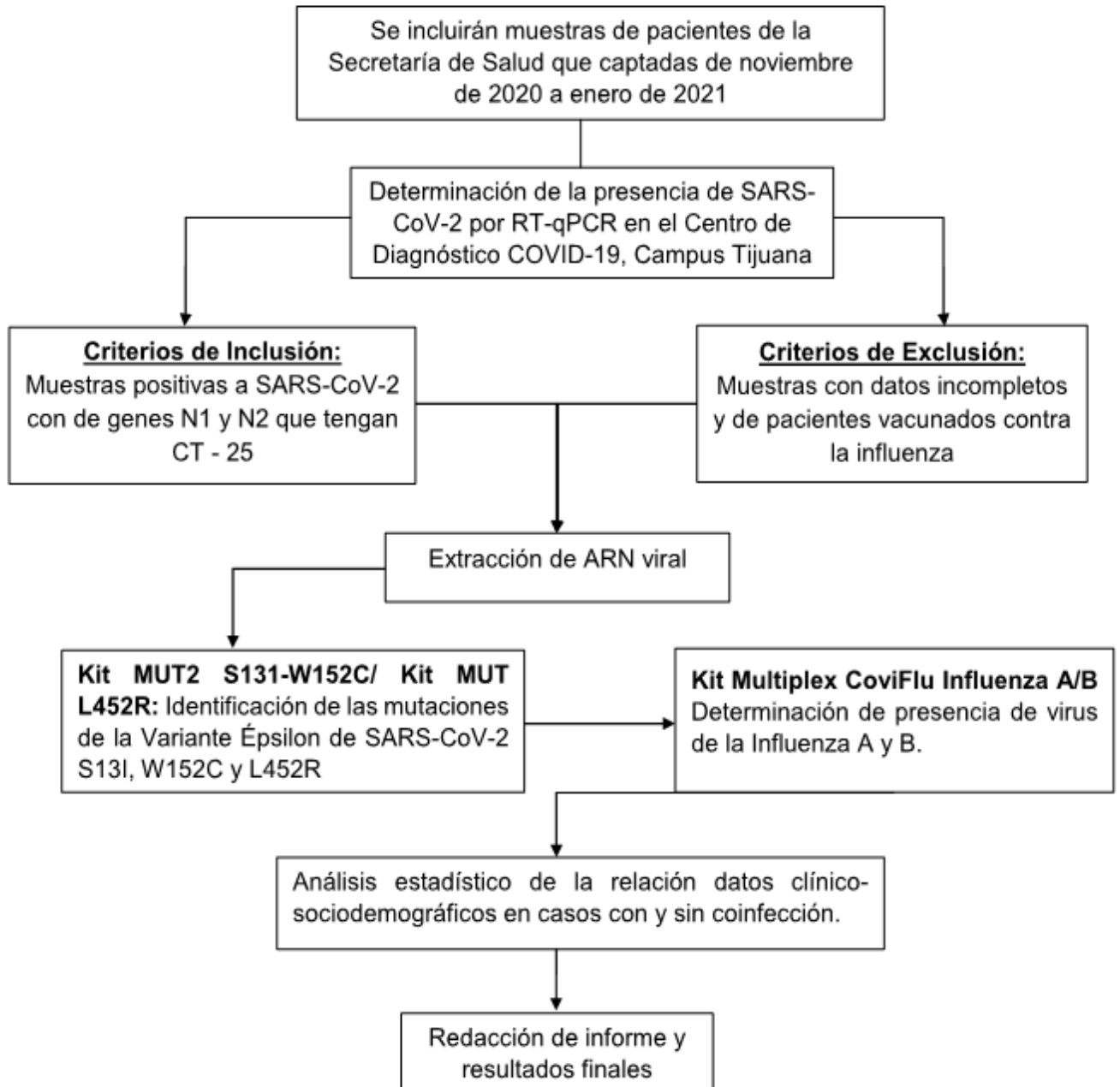
Evaluar la relación de las variables sociodemográficas y la sintomatología de los pacientes con y sin coinfección.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron muestras naso/orofaríngeas de pacientes con resultados positivos a SARS-CoV-2 que fueron analizadas por el método molecular de RT-qPCR para la identificación de las mutaciones S13I, W152C y L452R de los SARS-CoV-2 correspondientes a la variante Épsilon. Posteriormente se identificará la presencia de los virus de la influenza A/B mediante el uso del kit de detección multiplex COVIFLU a los grupos correspondientes de muestras con y sin presencia de la mutación respectivamente.

Finalmente se analizaron datos clínico-demográficos de los pacientes de la base de datos de Secretaría de salud obtenidos mediante la aplicación de la encuesta epidemiológica “Casos de sospecha de enfermedad respiratoria”, aplicada en pacientes con sospecha de diagnóstico positivo a SARS-CoV-2 que acuden a los centros de atención médica continua y de detección de la Secretaría de Salud.

DIAGRAMA DE FLUJO



Título

Prevalencia de coinfección de los virus de la influenza A/B, y la variante Épsilon del SARS-CoV-2 en pacientes de Tijuana Baja California.

Tipo de Estudio: Observacional: Tipo Transversal

Sede de Investigación: Centro de Diagnóstico COVID-19, UABC Campus Tijuana.

Periodo de Estudio: Noviembre del 2020 a febrero del 2021.

Población: Hombres y mujeres de cualquier edad que cumpla con la encuesta epidemiológica de casos por sospecha de enfermedad respiratoria viral.

Muestra

Se analizarán un total de 100 muestras con diagnóstico positivo a SARS-CoV-2 detectadas por técnica de RT-qPCR de noviembre del 2020 a enero del 2021, a las cuales se les detectara por RT-qPCR la presencia de coinfección por virus de la influenza A/B y la variante Épsilon del SARS-CoV-2.

Criterios de Inclusión

Muestras nasofaríngeas/faríngeas de pacientes provenientes de la Secretaría de Salud, de cualquier edad que fueron analizadas en el Centro de Diagnóstico COVID-19 de la Universidad Autónoma de Baja California, Campus Tijuana, con resultado positivo a SARS-CoV-2 por técnica molecular de RT-qPCR.

Criterios de Exclusión

Muestras de pacientes con datos sociodemográficos clínicos incompletos, así como aquellos que refieren haber recibido la vacuna contra la influenza en el período de estudio.

Criterios de Eliminación: Muestra insuficiente, menor a 1 ml.

Variables

Variables Dependientes

- Coinfecciones Virales; Presencia del virus de la influenza A/B

Variables Independientes

- Presencia del SARS-CoV-2: Identificación del virus del SARS-CoV-2 en muestra nasofaríngea. Las tablas de desglose de variables se encuentran en el área de anexos.
- Presencia de la variante Épsilon del SARS-CoV-2: Identificación de las mutaciones S131, W152C y L452R entre las muestras positivas al virus del SARS-CoV-2.

Covariables

- Género: Condición orgánica que distingue a los hombres y las mujeres.
- Edad: Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.
- Ocupación: Actividad laboral habitual, especialmente la que requiere habilidad manual o esfuerzo físico.
- Sintomatología: Conjunto de síntomas que presenta una persona en un momento dado y que obedecen a la presencia de un trastorno específico de la salud.
- Tratamiento: Conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad.

PROCEDIMIENTO

La extracción se realizó mediante el Kit Viral Quick-RNA de acuerdo con las indicaciones del fabricante. A 200 μ L se le añadió 400 μ L de Viral RNA Buffer. La mezcla se transfirió a la columna Zymo-Spin IC2 en el tubo de recolección y se centrifuga durante 2 minutos. La columna se transferirá de columna a un nuevo tubo y se añadió 500 μ L de buffer de lavado viral a la columna, se centrifuga durante 30 segundos y desecharon el precipitado (repetiendo este paso). Después se añadieron 500 μ L de etanol (95-100%) a la columna y se centrifuga durante 1 minuto para asegurar la eliminación completa del buffer de lavado. Con cuidado se transferirá la columna a un tubo libre de nucleasas para realizar la elución se le añadió 15 μ l de agua libre de DNasa/RNasa directamente a la matriz de la columna y posteriormente se centrifuga durante 30 segundos. A todos los precipitados con el ARN extraído se le realizó RT-qPCR para la determinación de mutaciones y de coinfecciones.

Identificación de la variante Épsilon mediante RT-Qpcr

La identificación se realizará mediante la determinación de las mutaciones S13I, W152C y L452R mediante dos kits de RT-PCR.

El primer kit MUT2 SARS-CoV-2, Genes2Life (No. Catálogo: G2LMUSC-02) de RT-qPCR multiplex que permite identificar las mutaciones S13I y W152C. La identificación se realizó siguiendo indicaciones del fabricante. Se preparó un Máster Mix realizando los cálculos dependiendo del número de reacciones necesarias, siendo el número de reacciones a preparar las mismas que el número de muestras a analizar, agregando tres reacciones para control y una reacción en exceso por cada 10 reacciones que se preparen.

Para cada reacción se agregaron 0.5 μ L de la Enzima StarQ, 5 μ L de Buffer StarQ 5X, 2 μ L de 13-152 Primer Mix y 12.5 μ L de agua libre de nucleasas. Se añadieron 20 μ L en la placa o tubos de PCR y 5 μ L del extracto de RNA. Para controles negativos se utilizaron 5 μ L de agua libre de nucleasas (NTC) y 5 μ L del control sin mutaciones (Control SMut2) en cada reacción, como control positivo 5 μ L del Control con mutaciones a una reacción (Control Mut2). La placa o tubos se colocaron en un termociclador

CFX96™ de BIO-RAD y se realizó la amplificación con el siguiente programa: para la retro transcripción 1 ciclo de 20 minutos 50°C, posteriormente un paso de desnaturalización inicial de 2 minutos a 95°C y finalmente 45 ciclos de desnaturalización por 15 segundos a 95°C seguido de paso de alineamiento/extensión de 30 segundos a 63°C. El análisis e interpretación de resultados de las muestras se realizó con el software Bio Tabla 1.

Tabla 2 Interpretación de resultados mutación S13I – W152C

S13I		W152C		Interpretación
FAM	Cal Fluor Red 610	HEX	Quasar 670	
+	-	+	-	Control positivo SMut2 (control sintético sin mutaciones)
-	+	-	+	Control positivo Mut2 (control sintético con mutaciones)
+	-	+	-	Mutación S13I y W152C no presentes
-	+	+	-	Mutación S13I presente y mutación W152C no presente
+	-	-	+	Mutación W152C presente y mutación S13I no presente
-	+	-	+	Mutación S13I y W152C presentes
-	-	-	-	Resultado no válido
+	+	+	+	Resultado no válido

El segundo kit MUT SARS-CoV-2, Genes2Life (No. Catálogo: G2LMUSC-02), permitió identificar la mutación L452R, las identificaciones se realizaron siguiendo indicaciones del fabricante. Se preparó un Máster Mix realizando los cálculos dependiendo del número de reacciones necesarias, siendo el número de reacciones a preparar las mismas que el número de muestras analizadas, se agregaron tres reacciones para control y una reacción en exceso por cada 10 reacciones que se preparen.

Para cada reacción se agregaron 0.5µL de la Enzima StarQ, 5µL de Buffer StarQ 5X, 2µL de L452R Primer Mix y 12.5 µ L de agua libre de nucleasas. Se añadieron 20µL en la placa o tubos de PCR y 5µL del extracto de RNA. Para el control negativo se utilizó 5µL de agua libre de nucleasas (NTC) en una reacción y 5µL y como control positivo

5µL C+L452R en otra reacción. La placa o tubos se colocaron en un termociclador CFX96™ de BIO-RAD y se realizó la amplificación con el siguiente programa: para la retrotranscripción 1 ciclo de 20 minutos 50°C, posteriormente un paso de desnaturalización inicial de 2 minutos a 95°C y finalmente 45 ciclos de desnaturalización por 15 segundos a 95°C seguido de paso de alineamiento/extensión de 30 segundos a 60°C. El análisis e interpretación de resultados de las muestras se realizó con el software Bio, de acuerdo con las indicaciones mostradas en la Tabla 2.

Tabla 3 Interpretación de resultados L452R

Resultado de amplificación en FAM	Resultado de amplificación en Cal Fluor Red 610	Interpretación
+	+	Control positivo C+L452R
-	+	Mutación L452R presente
+	-	Mutación L452R no presente
-	-	Ensayo no válido
+	+	Ensayo no válido

Genes2Life: Kit Multiplex CoviFlu Influenza A/B

El diagnóstico de Influenza A, Influenza B y SARS-CoV-2 se realizó mediante el kit CoviFlu Multiplex, Genes2Life (No. De catálogo G2LCoFM-04, mediante la detección específica de los marcadores moleculares en una sola reacción de RT-qPCR, utilizando extractos de muestras de hisopados nasofaríngeos u orofaríngeos. La detección se llevó a cabo usando oligonucleótidos y sondas que hibridan con la nucleocápside (N) del virus SARS-CoV-2 y con la región genética para las proteínas de la matriz (M) de los virus de la influenza A/B.

Se preparo un Máster Mix realizando los cálculos dependiendo del número de reacciones necesarias, incluyendo los controles positivos y negativos. Para cada reacción se agregaron 14.5 µ L de CoviFlu Primer Mix, 5µL de Buffer 5X y 0.5µL de enzima. Se añadieron 20µL en la placa o tubos de PCR y 5µL del extracto de RNA. Para el control negativo se utilizaron 5µL de agua libre de nucleasas (NTC) en una reacción y 5µL y 5µL del control positivo en otra reacción. La placa o tubos se colocaron en un termociclador CFX96™ de BIO-RAD y se realizó la amplificación con el siguiente

programa: para la retro-transcripción 1 ciclo de 30 minutos 50°C, posteriormente un paso de desnaturalización inicial de 5 minutos a 95°C y finalmente 45 ciclos de desnaturalización por 15 segundos a 95°C seguido de paso de alineamiento/extensión de 30 segundos a 62°C. El análisis e interpretación de resultados de las muestras se realizó con el software propio del equipo de qPCR, de acuerdo con las indicaciones mostradas en la Tabla 3.

Tabla 4 Interpretación de resultados kit COVIFLU Multiplex

Influenza A FAM	Influenza B TEXAS RED	SARS-CoV-2 HEX	RNAsaP CY5	Interpretación
+	+	+	+	POSITIVO Influenza A, B y COVID-19
+	+	-	+	POSITIVO Influenza A y B
-	+	+	+	POSITIVO Influenza B y COVID-19
+	-	+	+	POSITIVO Influenza A y COVID-19
+	-	-	+	POSITIVO Influenza A
-	+	-	+	POSITIVO Influenza B
-	-	+	+	POSITIVO COVID-19
-	-	-	+	NEGATIVO
±	±	±	+	RESULTADO INVALIDO*
-	-	-	-	RESULTADO INVÁLIDO*

Análisis estadístico: Se determinó la frecuencia relativa para los virus de la influenza A/B y se utilizará la prueba exacta de Fisher para evaluar la relación con la presencia de la variante Épsilon. Para evaluar la asociación entre de las variables clínicas-sociodemográficas en casos con y sin coinfecciones se utilizó un modelo de regresión logística, obteniendo OR con intervalos de confianza del 95%. Todas las pruebas estadísticas con un valor de $p < 0.05$ será considerado significativas. Se utilizará el programa estadístico SPSS versión 28.0 para el análisis estadístico.

Consideraciones éticas: Los datos de los participantes se mantuvieron anónimos, además. Este proyecto cuenta con el acta de aprobación de los comités científicos y de ética de la Facultad de Medicina y Psicología, UABC D306. Asimismo, con el convenio

firmado entre autoridades de UABC y ISESALUD que permite el análisis de las muestras. La identificación de variantes se informó de manera oportuna a Epidemiología de Baja California para su seguimiento.

RESULTADOS

En el estudio se analizaron inicialmente 400 muestras positivas a SARS-CoV-2 captadas en la temporada invernal de noviembre 2020 a febrero del 2021. a las cuales se les determinó la presencia de las mutaciones SI3I, W152C y L452R pertenecientes a la variante Épsilon del virus por PCR en tiempo real. Posteriormente se incluyeron solo 50 muestras de las 51 que presentaron las 3 mutaciones de la variante Épsilon para integrar el primer grupo de estudio (Grupo 1. Un segundo grupo (Grupo 2) se integraron al azar 50 casos de negativos a la variante de las 350 muestras restantes.

En total fueron 100 muestras que continuaron el estudio de las 100 muestras se descartaron 17 que no cumplían con los criterios de inclusión. Finalmente, se analizaron 83 muestras, de las cuales el 60.2% fueron mujeres entre 16 y 84 años con una media de edad de 53 años; la población restante fueron hombres de en 21 y 93 años con una media de edad de 54 años.

Del grupo 1, 28 (56%) fueron mujeres de 17 a 83 años con una media de edad de 52 años y 22 (44%) fueron hombres de 24 a 92 con una media de edad de 52 años. Del grupo 2, 28 fueron mujeres de entre 16 a 84 años con una media de 53 y 22 hombres de 21 a 93 años con una media de edad de 53. El único virus respiratorio que se detectó en coinfección con el SARS-CoV-2 fue la influenza B, que estuvo presente solo en el 4% de las muestras incluidas en el estudio; 3 muestras fueron mujeres de 44, 60 y 17 años captadas en los meses de diciembre, noviembre del 2020 y enero del 2021. La cuarta muestra correspondió a un hombre de 74 años que fue captada en el mes de enero 2021. Solo se detectó un caso de coinfección en el grupo 1 correspondiente a una paciente de 17 años de enero 2021. Tabla 5

Para realizar todas las interpretaciones se integraron en cada procesamiento los controles positivos y negativos según lo indicado en el inserto de cada kit de detección (ANEXO 3). Además de correrse una prueba piloto con muestras con diagnósticos ya

validados a SARS-CoV-2 (negativo y positivo) e Influenza A/B, según lo establecido en el inserto del kit de detección una muestra es considerada positiva, si el valor CT es menor a 38 (ANEXO 3).

Tabla 5 Comparación de datos demográficos entre los pacientes con y sin la variante Épsilon del SARS-CoV-2.

	Total SARS-CoV-2 N = 83 n (%)	SARS-CoV-2 (+) Épsilon N = 43 n (%)	SARS-CoV-2 (-) Épsilon N = 40 n (%)
Sexo			
Masculino	33 (39.75)	17 (39.53)	16 (40)
Femenino	50 (60.24)	26 (60.46)	24 (55.81)
Grupo Etario			
0-11 años	0	0	0
12-18 años	2 (2.4)	1 (2.32)	1 (2.5)
19-26 años	5 (6.02)	2 (4.65)	3 (7.5)
27-59 años	44 (53.01)	23 (53.48)	20 (50)
60 o más años	32 (38.55)	16 (37.2)	16 (40)
Promedio de Edad (en años)	52.81	52.9	52.72
Ocupación			
No Trabajador	7 (8.3)	1 (2.3)	6 (15)
Trabajador	16 (19.2)	11 (25.5)	5 (1.2)
Personal de Salud	13 (15.6)	4 (9.3)	9 (22.5)
Otro	47 (56.6)	24 (55.8)	23 (57.5)
Inmunización			
Vacuna Influenza	16 (19.2)	10 (23.2)	6 (15)
Vacuna COVID-19	0	0	0
N: total de muestras analizadas			
n: muestras identificadas			
* (p < 0.05) se tomaron como significativos			

Entre la población que no presento una coinfección por influenza B el 46.8% perteneció al grupo que no presentaba la mutación Épsilon, frente al 53.2% del grupo que presento la mutación. Los resultados identificados como coinfección arrojaron que el 25%

perteneció a grupo con la mutación, mientras el 75% de las coinfecciones restantes se presentaron entre el grupo sin la mutación.

Los pacientes que presentaron la variante Épsilon del SARS-CoV-2 tienen un mayor riesgo de presentar una coinfección con influenza B que aquellos que no la presentan. RR= 2.124 IC 95% (.385 – 11.757). El grupo de pacientes que no se vacunaron contra Influenza estacional tienen un mayor riesgo de contraer la enfermedad por alguna de las mutaciones de la Variante Épsilon del SARS-CoV-2 (RR=.

Además, los pacientes que presentaron alguna mutación de la Variante Épsilon del SARS-CoV-2, tienen mayor riesgo de desarrollar tos RR= 1.195 IC 95% (.741-1.927), odinofagia RR= 1.238 IC 95% (.759 – 2.021), disnea RR= 1.141 IC 95% (.755-1.725), irritabilidad RR= 1.039 IC 95% (.454-2.379), diarrea RR= 1.884 IC 95% (.700-5.075), dolor torácico RR= 1.051 IC 95% (.658 – 1.678), escalofríos RR= 1.203 IC 95% (.718 – 2.015), cefaleas RR= 1.047 IC 95% (.683 – 1.604), mialgias RR= 1.089 IC 95% (.691 -1.698), artralgias RR= 1.226 IC 95% (.760 – 1.978), rinorrea RR= 1.057 IC 95% (.654 – 1.709), polipnea RR= 1.316 IC 95% (.522 – 3.313), emesis RR= 1.037 IC 95% (.255 – 4.213), dolor abdominal RR= 1.037 IC 95% (.255 – 4.213), anosmia RR= 1.040 IC 95% (.574 – 1.883) a los que no.

En la población de estudio los síntomas con mayor frecuencia referidos por los pacientes fueron: tos, fiebre, cefalea, disnea y mialgias los cuales coinciden entre los síntomas más comunes en cuadros respiratorios. Tabla 6

Tabla 6 Frecuencia de los síntomas presentados entre los pacientes con y sin la mutación Épsilon del SARS-CoV-2.

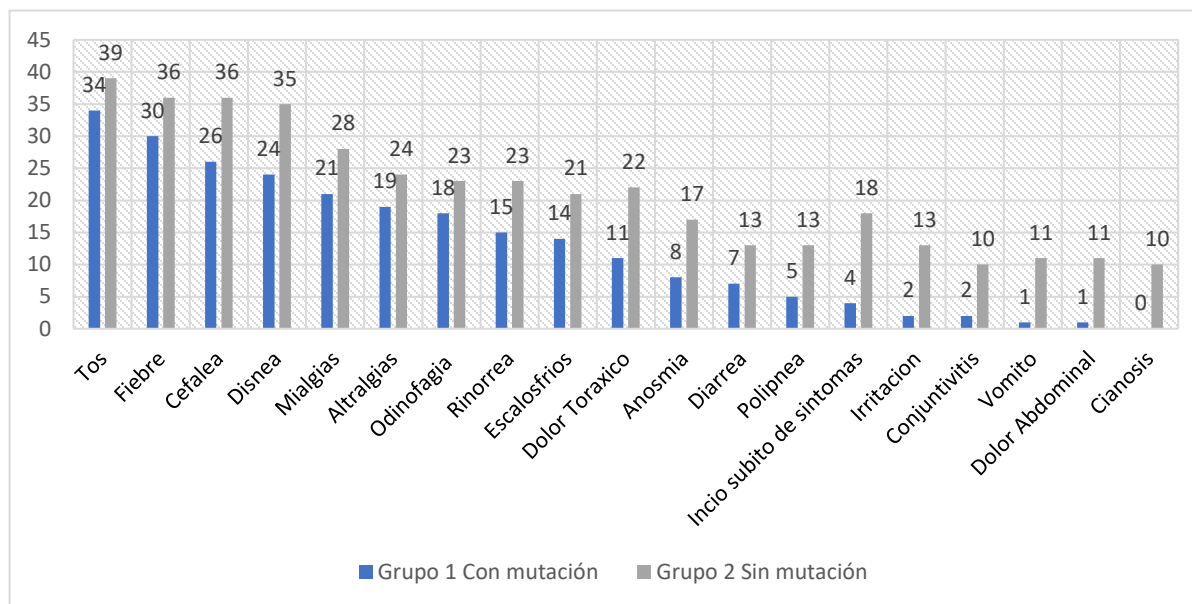
Síntomas	Total SARS-CoV-2 = 83 N n (%)	SARS-CoV-2 Grupo 1: (+) Épsilon N = 43 n (51.8 %)	SARS-CoV-2 Grupo 2: (-) Épsilon N = 40 n (48.19 %)
<i>Fiebre</i>	56 (31.3)	30(69.7)	26 (65)
<i>Tos</i>	63 (75.9)	34 (79)	28 (70)
<i>Odinofagia</i>	31 (37.3)	18 (41.8)	13 (32.5)
<i>Disnea</i>	49 (59)	24 (55.8)	25 (62.5)
<i>Irritabilidad</i>	6 (7.2)	3 (6.9)	3 (7.5)
<i>Diarrea</i>	11 (13.2)	8 (18.6)	3 (7.5)
<i>Dolor Torácico</i>	24 (29.9)	12 (27.9)	12 (40)
<i>Escalofríos</i>	26 (31.3)	15 (34.8)	11 (27.5)
<i>Cefalea</i>	53 (63.8)	27 (62.7)	26 (65)
<i>Mialgias</i>	39 (46.9)	21 (48.8)	18 (45)
<i>Artralgia</i>	33 (39.7)	19 (44.1)	14 (35)
<i>Rinorrea</i>	28 (33.7)	15 (34.8)	13 (32.5)
<i>Polipnea</i>	8 (9.6)	5 (11.6)	3 (7.5)
<i>Vomito</i>	2 (2.4)	1 (2.3)	1 (2.5)
<i>Dolor Abdominal</i>	2 (2.4)	1 (2.3)	1 (2.5)
<i>Conjuntivitis</i>	2 (2.4)	2 (4.6)	0
<i>Cianosis</i>	0	0	0
<i>Anosmia</i>	15 (18)	8 (18.6)	7 (17.5)
<i>Inicio Súbito</i>	12 (14.4)	4 (9.3)	8 (20)

N: total de muestras analizadasn: muestras identificadas

**(p < 0.05) se tomaron como significativos*

Comparando la frecuencia de estos síntomas entre el grupo que presento y el que no alguna de las mutaciones de la variante Épsilon, observamos más frecuente estos síntomas entre el grupo que presento alguna de las mutaciones que los que no (Gráfica 1).

Grafica 1. Frecuencia de síntomas presentados entre los pacientes con y sin la mutación Épsilon del SARS-CoV-2



Grupo 1: Presencia de la mutación Épsilon N= 43

Grupo 2: Ausencia de la mutación Épsilon N= 40

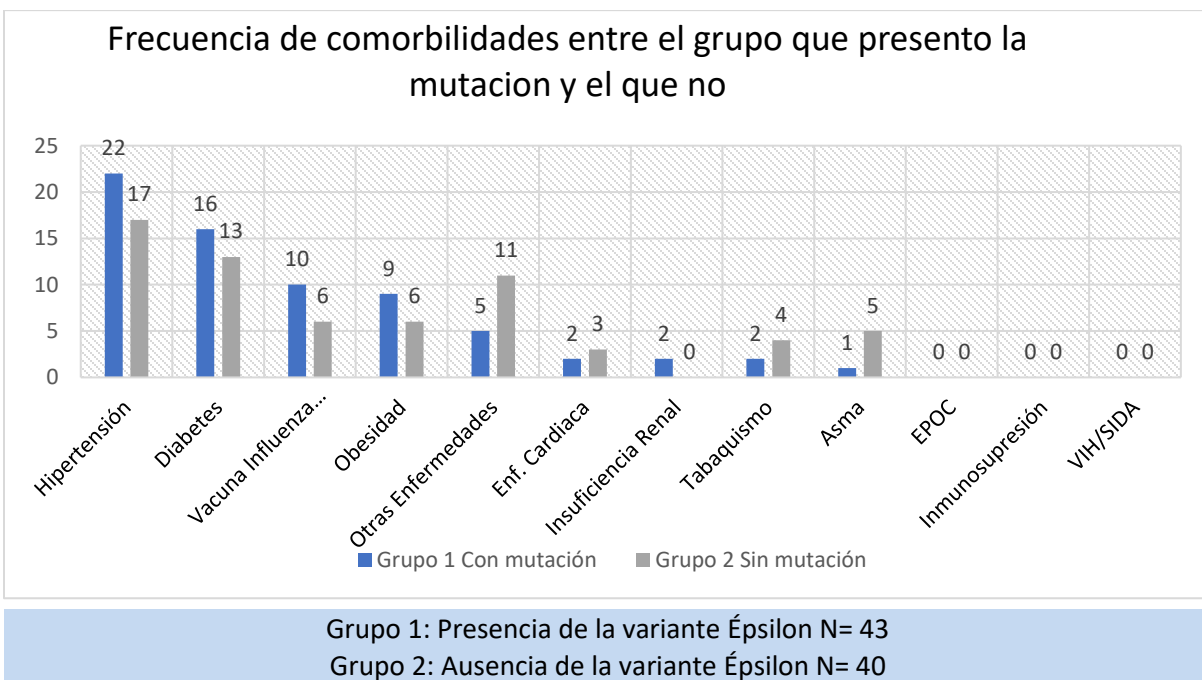
Al analizar las comorbilidades y la presencia de la variante Épsilon, se encontró que cualquier comorbilidad aumenta el riesgo de presentar la infección por la variante Épsilon de la SARS-CoV-2 (Tabla y Gráfica 2). Las comorbilidades referidas son

Tabla 7 Comparación de las morbilidades y edad de los pacientes con y sin la variante Épsilon del SARS-CoV-2

MORBILIDADES	Total SARS-CoV-2 N = 83 n (%)	SARS-CoV-2 Grupo 1: (+) Épsilon N = 43 n (%)	SARS-CoV-2 N = 40	Grupo 2: (-) Épsilon n (%)
HIPERTENSIÓN	39 (46.9)	22 (51.1)	17 (42.5)	
DIABETES	29 (34.9)	16 (37.2)	13 (30.2)	
OBESIDAD	15 (18)	9 (20.9)	6 (15)	
EPOC	0	0	0	

ASMA	6 (7.2)	1 (2.3)	5 (12.5)
INMUNOSUPRESIÓN	0	0	0
VIH/SIDA	0	0	0
OTRA CONDICIÓN	14 (16.8)	3 (6.9)	11 (27.5)
ENFERMEDAD CARDIACA	5 (6)	2 (4.6)	3 (7.5)
IRC	3 (3.6)	2 (4.6)	1 (2.5)
TABAQUISMO	6 (7.2)	2 (4.6)	4 (10)
PROMEDIO DE EDAD	52.8	52.9	52.7
N: Total De Muestras Analizadas; N: Muestras Identificadas			
* (P < 0.05) Se Tomaron como significativos			

Grafica 2. Frecuencia de comorbilidades en los pacientes que positivos y negativos a la variante Épsilon.



DISCUSIÓN

Ante la gran controversia sobre el surgimiento del virus del SARS-CoV-2 y la gravedad de la enfermedad que produce COVID-19, se sumó la incógnita sobre el comportamiento que este virus tendría ante otros patógenos respiratorios presentes en el ambiente y el efecto que tendría una coinfección entre ellos y su letalidad. En 2020 la revista “Jornal of the American Medical Association”, revelo que el virus del SARS-CoV-2 presentaba una tasa de coinfección del 21% un valor más alto de lo esperado. En EE. UU. California se realizó otro estudio de tipo transversal el cual revelo que entre las coinfecciones por virus respiratorios más comunes a las cuales se asocia al SARS-CoV-2 se encontraba el virus de la influenza tipo A. Mientras comparte una mayor compatibilidad a generar enfermedad con la influenza tipo B (Lai et al., 2020).

La OMS señala que el virus de la influenza y sus subtipos tienen un riesgo significativo a brotes epidémicos durante las temporadas invernales, es por ellos que los centros epidemiológicos mantienen año con año registro sobre la frecuencia de casos positivos y sus complicaciones. Durante la pandemia por COVID-19 se temía que esto podría tomar un rumbo totalmente distinto complicando los diagnósticos y tratamientos al presentar ambos virus una sintomatología tan similar.

Es importante reconocer la coinfección ya que el manejo del tratamiento y el pronóstico serán diferentes (Ali et al., 2021). Durante la temporada invernal de diciembre 2020 y enero 2021 en California (EE UU) ciudad frontera con Baja California (México), se detectó una tasa del 1% de infecciones respiratorias por influenza en comparación con la temporada invernal de diciembre 2019 y enero 2020 que oscilaba entre los 24 a 44% de los casos detectados. La adopción de prácticas de mitigación de COVID-19, incluido el distanciamiento social, el uso de cubrebocas y el cierre de escuelas y negocios, influyeron beneficiosamente en la propagación del virus pandémico y otros como el de la influenza entre la población (Rizzo et al., 2021).

La influenza se notificó con una frecuencia muy baja entre los pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 en comparación con los últimos años, probablemente debido a las medidas preventivas tomadas para evitar el COVID-19 y la alta cobertura de vacunación

contra la influenza en 2020 (Eisen et al., 2021). Según datos de la dirección general de epidemiología (DGE 2020), los casos por influenza en la temporada invernal de diciembre 2020 y enero 2021 fueron muy escasos en la región de Baja California, se identificaron en la población estudiada a 4 pacientes que mantenían una coinfección con influenza B de entre los 100 casos positivos a SARS-CoV-2 analizados. En el siguiente periodo invernal (noviembre 2021-febrero 2022) la DGE (2020) señaló una elevación de casos de frecuencia por influenza, el evento se atribuye a las medidas de distanciamiento que se debilitaron posterior a las campañas masivas de vacunación.

CONCLUSIONES

El análisis está dirigido a la detección frecuencia de coinfecciones entre influenza y el SARS-CoV-2 tomando como variable de exposición las mutaciones variante Épsilon. Esta investigación incluyo solo al virus de la influenza y a la varíate Épsilon la cual según la OMS se encontraba como clasificación VOC durante el periodo de estudio de las muestras.

Estudios hasta ahora han coincidido en el hecho de que las medidas de distanciamiento social para prevenir el contagio por SARS-Cov-2 durante la temporada invernal pandémica de noviembre 2020 y enero 2021, tuvieron un gran impacto en la baja circulación del virus de la Influenza y otros virus respiratorios lo cual pudo haber influido en la frecuencia de coinfecciones entre ellos.

Sin duda este estudio puede unirse a otros que comparte evidencia sobre la relación del desarrollo de la enfermedad COVID-19 de forma grave, cuando el individuo presenta algún tipo de comorbilidad sumada al diagnóstico.

Realizar nuevamente este tipo de estudio una vez que se hayan reincorporado actividades de forma cotidiana evaluando la frecuencia de casos de virus respiratorios y ampliando la detección de las variantes circulantes del virus del SARS-Cov-2, brindaría un panorama aún más amplio sobre el comportamiento de los virus en coinfección y su patogenia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ali, R., Patel, A., Chan, K. H., Veeraballi, S., & Slim, J. (2021). A Case Series of SARS-CoV-2 and Influenza Co-infection. *Cureus*, 13(8), 1–9. <https://doi.org/10.7759/cureus.17597>
- Aleem, A., Akbar Samad, A. B., & Slenker, A. K. (2022). Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Bai, L., Zhao, Y., Dong, J., Liang, S., Guo, M., Liu, X., Wang, X., Huang, Z., Sun, X., Zhang, Z., Dong, L., Liu, Q., Zheng, Y., Niu, D., Xiang, M., Song, K., Ye, J., Zheng, W., Tang, Z., ... Xu, K. (2021). Coinfection with influenza A virus enhances SARS-CoV-2 infectivity. *Cell Research*, 31(4), 395–403. <https://doi.org/10.1038/s41422-021-00473-1>
- Chen, X., Liao, B., Cheng, L., Peng, X., Xu, X., Li, Y., Hu, T., Li, J., Zhou, X., & Ren, B. (2020). The microbial coinfection in COVID-19. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104(18), 7777–7785. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10814-6>
- Choudhary, S., Sreenivasulu, K., Mitra, P., Misra, S., & Sharma, P. (2020). Role of genetic variants and gene expression in the susceptibility and severity of COVID-19. *Annals of Laboratory Medicine*, 41(2), 129–138. <https://doi.org/10.3343/alm.2021.41.2.129>
- Eisen, A. K. A., Gularte, J. S., Demoliner, M., de Abreu Goés Pereira, V. M., Heldt, F. H., Filippi, M., de Almeida, P. R., Hansen, A. W., Fleck, J. D., & Spilki, F. R. (2021). Low circulation of Influenza A and coinfection with SARS-CoV-2 among other respiratory viruses during the COVID-19 pandemic in a region of southern Brazil. *Journal of Medical Virology*, 93(7), 4392–4398. <https://doi.org/10.1002/jmv.26975>
- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z. L. (2020). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, December. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
- Hun-Opfer, L. (2009). El virus influenza (The influenza virus). *Acta Pediátr Costarric*, 21(1), 5–7. <http://www.who.int/en/>
- JEAN-F. TOMB, WHITE, O., KERLAVAGE, A. R., CLAYTON, R. A., SUTTON, G. G., FLEISCHMANN, R. D., KETCHUM, K. A., KLENK, H. P., GILL, S., DOUGHERTY,

- B. A., NELSON, K., QUACKENBUSH, J., ZHOU, L., KIRKNESS, E. F., PETERSON, S., LOFTUS, B., RICHARDSON, D., DODSON, R., KHALAK, H. G., ... Venter, J. C. (1997). Enhanced Reader.pdf. In *Nature* (Vol. 388, pp. 539–547).
- Kim, D., Quinn, J., Pinsky, B., Shah, N. H., & Brown, I. (2020). Rates of Co-infection between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(20), 2085–2086. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6266>
- Lai, C. C., Wang, C. Y., & Hsueh, P. R. (2020). Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53(4), 505–512. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.013>
- Lam-Cabanillas, Eduardo, León-Risco, Anthony, León-Risco, Kevyn, Llamo-Hoyos, Gaby, López-Zavaleta, Rosa, Luzuriaga-Tirado, Estefanía, Mendoza-Blas, Alex, & Huamán-Saavedra, Jorge. (2021). Bases moleculares de la patogénesis de Covid-19 y estudios in silico de posibles tratamientos farmacológicos. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 21(2), 417-432. <https://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v21i1.3327>
- Li, X., Hou, P., Ma, W., Wang, X., Wang, H., Yu, Z., Chang, H., Wang, T., Jin, S., Wang, X., Wang, W., Zhao, Y., Zhao, Y., Xu, C., Ma, X., Gao, Y., & He, H. (2022). SARS-CoV-2 ORF10 suppresses the antiviral innate immune response by degrading MAVS through mitophagy. *Cellular & molecular immunology*, 19(1), 67–78. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00807-4>
- Munster, V. J., Koopmans, M., van Doremalen, N., van Riel, D. and de Wit, E., (2020). A Novel Coronavirus Emerging in China — Key Questions for Impact Assessment, *Rev Cubana Salud Pública* 46 (Suppl 1); 692-694.
- Pérez-García, F., Vásquez, V., de Egea, V., Catalán, P., Rodríguez-Sánchez, B., & Bouza, E. (2016). Influenza A and B co-infection: a case–control study and review of the literature. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 35(6), 941–946. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2620-1>
- Ponti, G., Maccaferri, M., Ruini, C., Tomasi, A., & Ozben, T. (2020). Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews in Clinical*

- Laboratory Sciences*, 57(6), 1–11. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685>
- Rizzo, K. R., Hoover, C., Jain, S., Sun, M., Myers, J. F., Bregman, B., Dominguez, D. M., Jacobsen, A., Jenkins, G. J., Hennessy-burt, T., & Murray, E. L. (2021). *Influenza and SARS-CoV-2 Co-infections in California , USA ,. 27(11)*, 2923–2926.
- Shi, Y., Wang, G., Cai, X., Deng, J., Zheng, L., Zhu, H., Zheng, M., Yang, B., & Chen, Z. (2020). *An overview of COVID-19. 21(5)*, 343–360.
- Tang, D., Comish, P., & Kang, R. (2020). The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathogens*, 16(5), 1–24. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008536>
- Tang, X., Wu, C., Li, X., Song, Y., Yao, X., Wu, X., Duan, Y., Zhang, H., Wang, Y., Qian, Z., Cui, J., & Lu, J. (2020). On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review*, 7(6), 1012–1023. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>
- Vellas, C., Delobel, P., De Souto Barreto, P., & Izopet, J. (2020). COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 24(7), 685–691. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1416-2>
- Wang, P., Nair, M. S., Liu, L., Iketani, S., Luo, Y., Guo, Y., Wang, M., Yu, J., Zhang, B., Kwong, P. D., Graham, B. S., Mascola, J. R., Chang, J. Y., Yin, M. T., Sobieszczyk, M., Kyratsous, C. A., Shapiro, L., Sheng, Z., Huang, Y., & Ho, D. D. (2021). Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03398-2>
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 324(8), 782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
- Yuen, K. S., Ye, Z. W., Fung, S. Y., Chan, C. P., & Jin, D. Y. (2020). SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell and Bioscience*, 10(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00404-4>
- Zhang, Q., Xiang, R., Huo, S. et al. Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and interventional therapy. *Sig Transduct Target Ther* 6, 233 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00653-w>
1. CDC, C. f. (28 de Enero de 2021). *Variantes Emergentes del SARS-CoV-2*. Obtenido de CDC: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science->

briefs/scientific-brief-emerging-variants.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fmore%2Fscience-and-research%2Fscientific-brief-emerging-variants.html

2. Control ECfDPa. (03 de 03 de 2021). *European Centre for Disease Prevention and Control. 2020*. Obtenido de <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>

*** Nota:** Esta sección contiene las referencias bibliográficas de los documentos y textos utilizados como apoyo en la investigación.

ANEXOS

ANEXO 1 TABLAS DE VARIABLES

Variables dependientes

Variable	Definición Conceptual	Instrumento de medición	Tipo y escala de medición	Unidades y/o categorías de medición	Formas de análisis
Coinfección virales	Presencia de los virus de la influenza A/B.	Ensayo molecular: RT-PCR	Cualitativa Ordinal	Presencia (1) Ausencia (0) Influenza Tipo A Influenza Tipo B Influenza A y B	Comparación de medias SPSS

Variables Independiente

Variable	Definición Conceptual	Instrumento de medición	Tipo y escala de medición	Unidades y/o categorías de medición	Formas de análisis
Presencia SARS-CoV-2	Apariencia o aspecto externo de alguien o algo.	Ensayo molecular: RT-PCR	Cualitativa Nominal	Presencia (1) Ausencia (0)	Reporte de frecuencias
Presencia de la Variante Épsilon del SARS-CoV-2	Presencia de las mutaciones S13I, W152C y L452R del SARS-CoV-2	Ensayo molecular: RT-qPCR	Cualitativa Ordinal	Presencia (1) Ausencia (0)	Comparación de medias SPSS

Covariables

Variable	Definición Conceptual	Instrumento de medición	Tipo y escala de medición	Unidades y/o categorías de medición	Formas de análisis
Genero	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	Revisión de historia clínica	Cualitativa Nominal	Mujer (0) Hombre (1)	Comparación de medias SPSS
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Revisión de historia clínica	Cuantitativa Discreta	Edad en años	Comparación de medias SPSS
Ocupación	Actividad laboral habitual, especialmente la que requiere	Revisión de historia clínica	Cualitativa Nominal	Empleado Estudiante Otro	Comparación de medias SPSS

	habilidad manual o esfuerzo físico.				
Sintomatología	Conjunto de síntomas que presenta una persona en un momento dado y que obedecen a la presencia de un trastorno específico de la salud.	Revisión de historia clínica	Cuantitativa Ordinal	Inicio súbito de los síntomas Fiebre Tos Cefalea Disnea Irritabilidad Diarrea Dolor Torácico Escalofríos Odinofagia Mialgias Artralgias Ataque al estado general Rinorrea Polipnea Vomito Dolor Abdominal Conjuntivitis Cianosis Otro	Comparación de medias SPSS
Comorbilidades	Es un término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona.	Revisión de historia clínica.	Cualitativa Nominal	Diabetes EPOC Asma Inmunosupresión Hipertensión VIH/SIDA Enfermedad cardiovascular Obesidad Insuficiencia renal crónica Tabaquismo Otros	Comparación de medias SPSS
Tratamiento	Conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad.	Revisión de historia clínica.	Cualitativa Nominal	Si (1) No (0)	Comparación de medias SPSS

ANEXO 2 CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA


Tijuana, B.C., a 15 de febrero del 2022
Oficio, No. 235/2022-1

DRA. IDANIA RUBI SERAFÍN HIGUERA
PRESENTE.-

Por medio de este conducto, me permito informarle que se sometió a revisión a la Comisión de Bioética de esta Facultad, la solicitud de revisión del proyecto de investigación titulado: **"VARIANTES DEL SARS-CoV-2 Y SU ASOCIACIÓN CON LA PRESENCIA DE LOS VIRUS RESPIRATORIOS INFLUENZA A/B SINCITAL RESPIRATORIO EN POBLACIÓN DE BAJA CALIFORNIA"**, el cual tuvo como resultado el siguiente dictamen: **APROBADO**.

Sin más por el momento, me despido de usted enviándole un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"POR LA REALIZACIÓN PLENA DEL HOMBRE"


DRA. JULIETA YADIRÁ ISLAS LIMÓN
DIRECTORA



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA
Comité de Bioética

Tijuana, Baja California a 14 de Febrero del 2022.

DRA. JULIETA YADIRA ISLAS LIMÓN
DIRECTORA FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA
PRESENTE.

Por medio del presente y aprovechando para extenderle un cordial saludo se le notifica que, después de revisar la solicitud de revisión del proyecto de investigación con título:

**“Variantes del SARS-CoV-2 y su asociación con la presencia de los virus respiratorios
Influenza A/B y sincitial respiratorio en población de Baja California”**

I.P.: Dra. Idanya Rubí Serafin Higuera

Inv. Asoc.: Dra. Susana González-Reyes, Dr. Manuel Sánchez-Alavez, E M Evelia Inés Zaragoza Casanova, MC. Karla Rodríguez-Encinas, MC. Germán Ibarra- Molina, MC. Jonathan Vincent López-Baena, MC. Jesús Iván Rodríguez-Vasquez, y otros.

en comisión específica, el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina y Psicología ha decidido el siguiente dictamen:

APROBADO

Los fundamentos para dicha decisión se basan en que es un proyecto de investigación clasificado "Categoría II. Investigación con riesgo mínimo" de acuerdo al Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud por haber cumplido con las características para dicho nivel al ser un proyecto a desarrollarse en muestras biológicas inactivas de un banco institucional de resguardo, tomadas de pacientes previamente estudiados para diagnóstico molecular de SARS-CoV-2, mismo que se desarrollará en laboratorio con nivel de bioseguridad 2 en la FMP-UABC, cumpliendo con lo señalado en el Título Cuarto Capítulo I Artículo 76, además de categorizarse el estudio dentro del grupo de riesgo I de acuerdo al Art 79 del mismo reglamento. A través de videoconferencia que se cuenta grabada, se indicaron a la investigadora principal todas sus obligaciones y responsabilidades señaladas en el Art 83, con evidencia de aceptación, haciendo énfasis en la bioseguridad total para el personal participante. A la vez, se cuenta ya con consentimientos informados firmados por parte de los sujetos origen de las muestras, para su uso en investigación. En el presente estudio no se relacionarán las muestras con la identificación de los sujetos, respetando la privacidad de los mismos, manejándose solamente números de folio.

La presente aprobación es para su aplicación en un periodo no mayor a **UN AÑO** a partir de la fecha del dictamen; cualquier cambio al protocolo de trabajo requiere de notificación a este Comité en un periodo no mayor a 15 días para mantener la vigencia del mismo.

Sin más por el momento, quedo de Usted como su S.S.

Atentamente
“Por la Realización Plena del Hombre”


Dr. Miguel Ángel Fraga Vallejo
Comité de Bioética FMyP



C.c.p. Archivo Comité de Bioética / D306
Recibido para revisión: 01-Feb-2022

ANEXO 3 RESULTADOS PRUEBA PILOTO

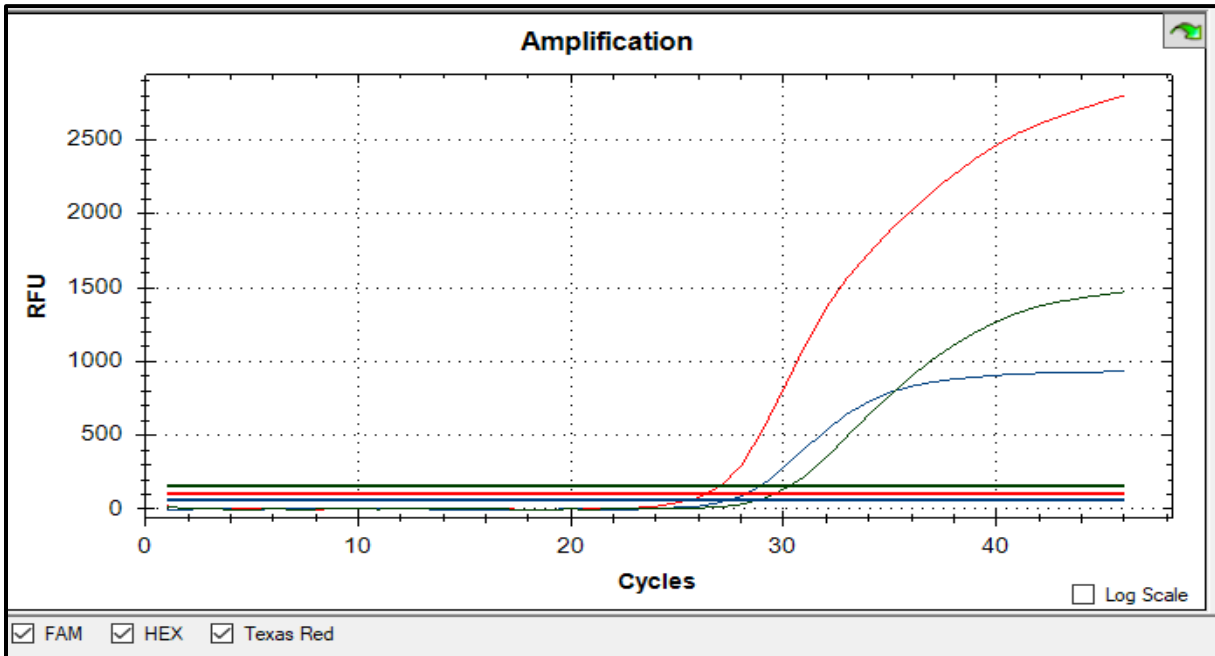


Tabla de Resultados 1 Amplificación de curva de controles positivos a SARS-CoV-2, Influenza A e Influenza B. Los valores de CT finales se encuentra en la Tabla 2 de Resultados

Según lo establecido en el inserto del kit de detección una muestra es considerada positiva, si el valor CT es menor a 38.

ID	Fecha corrida piloto	SARS-CoV-2	CT	Influenza A	CT	Influenza B	CT	Influenza A/B
CTROL + SARS	11/03/2022	Positivo	25.47	Negativo	N/A		30.85	Negativo
CTROL (+) INFLUENZA (AKMH)	11/03/2022	Negativo	N/A	Positivo	17.44		31.9	Negativo
CTROL (-) SARS/INFLUENZA A	11/03/2022	Negativo	N/A	Negativo	N/A		32.54	Negativo
Control (+)	11/03/2022	Positivo	30.25	Positivo	26.01	Positivo	26.5	Positivo

Tabla de Resultados 2 Valores de CT de la corrida con pruebas piloto Kit CoviFlu 11 de marzo del 2022.

Para la prueba piloto se analizaron muestras con resultados respaldados con un previo diagnóstico. El control positivo SARS-CoV-2 se obtuvo de entre las muestras positivas procesadas en el centro de Diagnostico COVID-19. El control positivo a influenza se obtuvo de una muestra procesada dentro de las instalaciones que cumplía con los signos y síntomas de un virus respiratorio, pero con resultado negativo a SARS-CoV-2 el 05 de enero del 2022 (AKMH) y el control negativo a ambos virus se tomó de un paciente aparentemente sano.

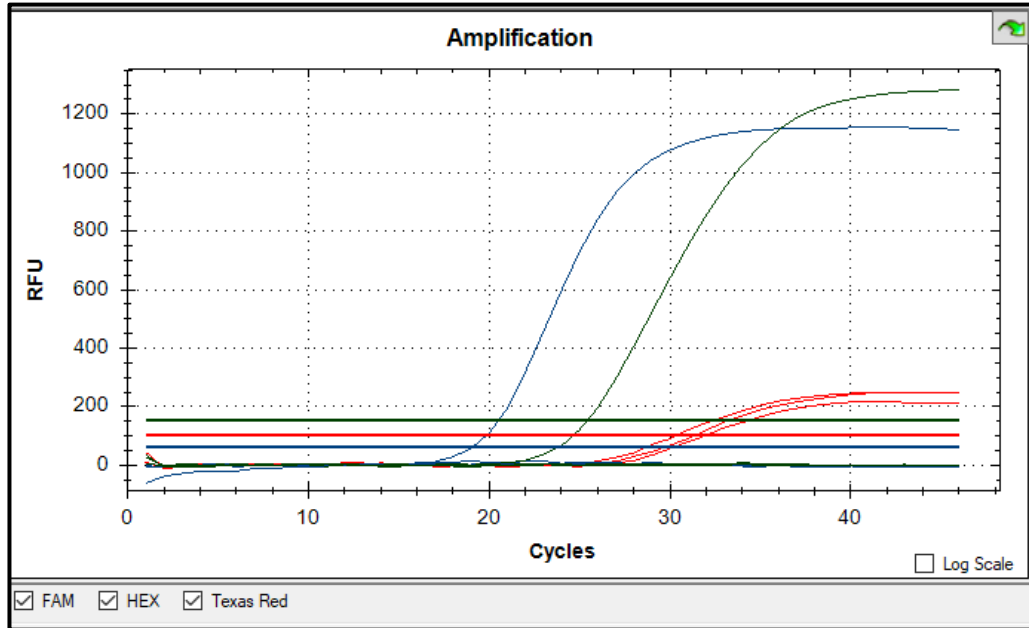


Tabla de Resultados 3 Curva de pruebas pilotos: Curva azul: Muestra positiva a influenza A paciente AKMH. Curva Verde muestra positiva a SARS-CoV-2. Curvas roja muestra positiva a influenza B