

COMUNICACIÓN BREVE

Rinovirus en pandemia. Ciudad de Santa Fe, Argentina. Bienio 2020-2021

Recibido: 3/1/23 Aceptado: 27/3/23

Gabriela Nilva, María Verónica Vera Garate, Gonzalo Vidal y Gabriela Kuszniez.

RESUMEN

En el contexto de la pandemia de COVID-19, a partir de 2020, la Unidad Centinela de Enfermedades Tipo Influenza (UC-ETI) (Santa Fe, Argentina) integró la vigilancia clínica y por laboratorio de SARS-CoV-2 y rinovirus (HRV) a la habitual vigilancia de influenza y otros virus respiratorios (OVR). El objetivo de este estudio transversal y retrospectivo fue describir las características clínico-epidemiológicas de casos de ETI de la ciudad de Santa Fe, con diagnóstico de HRV confirmado durante 2020-2021, en el marco de la UC-ETI. Del total de 600 casos de ETI cuyas muestras fueron analizadas, más del 50,0% fueron mujeres; y la mayor proporción se concentró en el grupo de 15 a 39 años (40,2%). El 33,7% registró al menos una comorbilidad o factor de riesgo, siendo la hipertensión arterial, asma, diabetes, obesidad y EPOC las más frecuentes. Además de fiebre y tos, los signos/síntomas predominantes fueron odinofagia, mialgia y cefalea. El porcentaje de positividad fue de 41,3% en 2020, 27,8% en 2021 y 35,5% en 2020-2021. De las muestras positivas del bienio (213), 59,0% fue SARS-CoV-2, 40,0% HRV y 1,0% OVR. La mayor proporción de diagnósticos positivos de SARS-CoV-2 se concentró en pacientes de 15 años y más, y la de HRV en menores de 15. Los periodos en los que predominó la circulación de HRV no lo hizo la de SARS-CoV-2, y viceversa. El aporte a la carga real de las infecciones virales respiratorias y su impacto en la salud pública destaca la importancia de sostener la vigilancia de HRV.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, rinovirus.

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Dr. Emilio Coni" (INER) - Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos Malbrán" (ANLIS), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Autora responsable de correspondencia:

Gabriela Nilva, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Dr. Emilio Coni" (INER) - Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos Malbrán" (ANLIS), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. gabriela.nilva@gmail.com

Introducción

La declaración de la pandemia de COVID-19 por la OMS en marzo de 2020 despertó la preocupación de que el SARS-CoV-2, la influenza y otros virus respiratorios (OVR) pudieran cocircular, aumentando la tensión de los sistemas de salud.

En dicho contexto, a partir de 2020, la Unidad Centinela de Enfermedades Tipo Influenza (UC-ETI) conducida por el Laboratorio de Agentes Respiratorios Emergentes y Reemergentes del INER (ciudad de Santa Fe, Argentina) incorporó, además del diagnóstico molecular de SARS-CoV-2, el diagnóstico molecular de rinovirus humano (HRV) a los habituales diagnósticos virales de la estrategia de vigilancia de ETI.

Los HRV son virus esféricos, sin envoltura, de la familia *Picornaviridae* y del género enterovirus, con un genoma consistente en una sola molécula lineal de ARN de sentido positivo contenido en una cápside icosaédrica (1, 2). Estos virus se clasifican en tres especies (RV-A, RV-B y RV-C), para las que hay más de 160 genotipos distintos, y es su variabilidad estructural y genética la que ha dificultado el desarrollo de antivirales y vacunas efectivas (1-4).

Los HRV son patógenos respiratorios altamente prevalentes tradicionalmente asociados a las infecciones del tracto respiratorio superior. Sin embargo, la aplicación de métodos moleculares para su detección ha contribuido a una reevaluación de su incidencia y diversidad genética, y hoy en día ya se sabe que su infección también puede conducir a un cuadro más grave que afecta a las vías respiratorias inferiores, y que puede relacionarse con el desarrollo de exacerbaciones de distintas enfermedades respiratorias (5-8).

En este marco, la vigilancia sistemática de HRV, conjuntamente con la de OVR, constituye una valiosa estrategia para monitorear la tendencia, la distribución y el perfil de circulación de los agentes respiratorios de impacto en salud pública.

Objetivo

Describir las características clínico-epidemiológicas de casos de ETI con diagnóstico de HRV-confirmado, detectados en el contexto de la pandemia de COVID-19 a través de la Unidad Centinela de ETI de la ciudad de Santa Fe.

Materiales y métodos

Tipo de estudio: Descriptivo, transversal, retrospectivo.

Población y periodo de estudio: Pacientes ambulatorios, de ambos sexos y todas las edades, atendidos en efectores de salud de la ciudad de Santa Fe durante el bienio 2020-2021, que cumplieran con la definición de caso ETI.

Definición de caso ETI: Paciente de cualquier edad con infección respiratoria aguda con fiebre mayor o igual a 38 °C, tos e inicio de los síntomas dentro de los 10 días precedentes y sin otra etiología definida (9).

Recolección y análisis de datos: El Componente Epidemiológico de la UC-ETI consolidó en una base los datos de las fichas clínico-epidemiológicas de los casos de ETI cuyas muestras fueron derivadas al laboratorio por médicos centinela (Componente Clínico) de ocho efectores de salud públicos y privados de la ciudad. A partir de las muestras de hisopados nasofaríngeos, el Componente de Laboratorio de la UC-ETI realizó la detección de SARS-CoV-2, HRV e influenza A y B (Flu A y B) mediante *real time* RT-PCR (del inglés Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction), y la detección de antígenos virales para virus sincicial respiratorio (VSR), adenovirus (ADV) y parainfluenza I, II y III (ParaFlu-I, ParaFlu-II y ParaFlu-III) mediante inmunofluorescencia directa (IFD).

Las variables más importantes analizadas a partir de los datos recabados fueron demográficas (edad, sexo), comorbilidades subyacentes y/o factores de riesgo (FR), signos/síntomas al momento de la consulta médica y resultado del diagnóstico viral.

Se realizó un análisis descriptivo mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de las variables estudiadas. Para el contraste de proporciones se empleó la prueba Z, con un nivel de significancia de 0,05.

Resultados

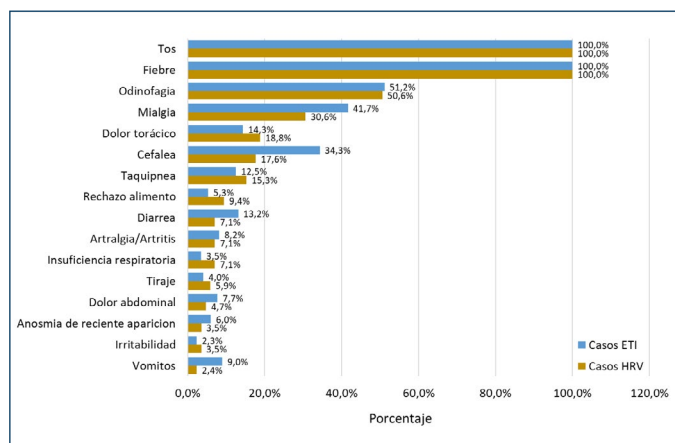
Durante el bienio 2020-2021 se analizaron 600 muestras de hisopados nasofaríngeos de casos de ETI (a razón de una muestra por caso). De dicho total, el 53,2% (319) fueron muestras de mujeres y el 46,8% (281) de varones ($p < 0,05$).

La distribución de los casos de ETI estudiados según grupo de edad fue del 15,3% (92) en los < 5 años, del 4,5% (27) en el grupo de 5-14 años, del 40,2% (241) en el de 15-39 años, del 31,5% (189) en el de 40-64 años, y del 8,5% (51) en el grupo de \geq 65 años.

Más de la mitad de las comorbilidades-FR reportadas para dichos casos correspondieron a hipertensión arterial (20,4%), asma (14,5%), diabetes (10,4%), obesidad (8,9%) y EPOC (7,4%).

Además de fiebre y tos (requisitos de definición de caso de ETI), los signos/síntomas predominantes fueron odinofagia (51,2%), mialgia (41,7%) y cefalea (34,3%) (Figura 1).

Figura 1. Frecuencia relativa de signos/síntomas reportados para los casos de ETI (N=600) y de HRV positivos (n=85). Unidad Centinela de ETI, ciudad de Santa Fe, bienio 2020-2021. (Los síntomas no son excluyentes entre sí).



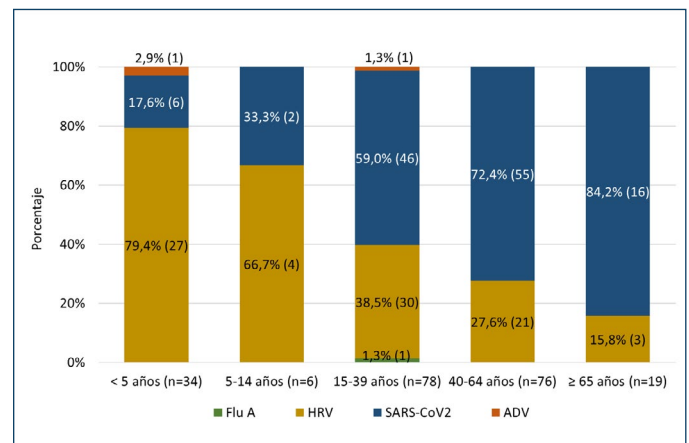
Para el año 2020, el 41,3% (141) de las muestras de casos de ETI analizadas tuvo un diagnóstico viral positivo, mientras que para 2021 dicho porcentaje fue del 27,8% (72), y para 2020-2021 fue del 35,5% (213).

De los diagnósticos positivos para el bienio (213), el 58,7% (125) fue de SARS-CoV-2, el 40,0% (85) fue de HRV y el 1,0% (3) de OVR (Influenza y ADV).

La mayor proporción de los casos de SARS-CoV-2 se concentró en los pacientes de 15 años y más, representando el 84,2% de los casos positivos del grupo de mayores de 65 años, y el 72,4% de los casos positivos del grupo de 40 a 64 años. En cambio, la mayor proporción de casos

de HRV se concentró en los menores de 15 años, representando el 79,4% de los casos positivos del grupo de menores de 5 años (Figura 2).

Figura 2. Distribución de diagnósticos positivos (n=213) según agente viral detectado y grupo de edad. Unidad Centinela de ETI, ciudad de Santa Fe, bienio 2020-2021.

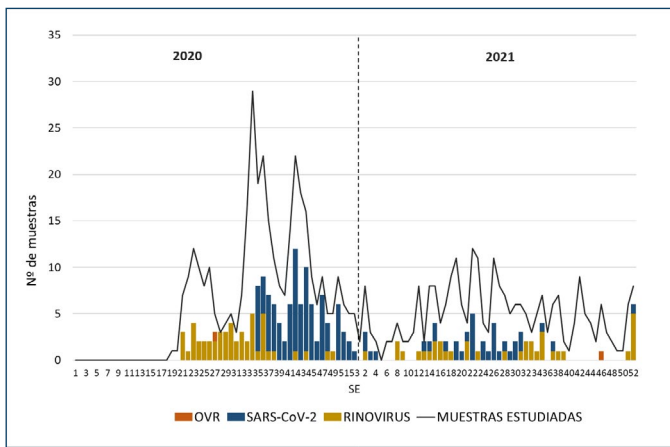


Entre las comorbilidades-FR más frecuentes reportadas para los casos de HRV positivos, el asma (22,6%) ocupó el primer lugar, seguida de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) previa (12,9%), hipertensión arterial (12,9%), EPOC (9,7%) y obesidad (9,7%).

Entre los síntomas más frecuentes de los casos de HRV, además de fiebre y tos predominaron la odinofagia (50,6%), la mialgia (30,6%) y el dolor torácico (18,8%) (Figura 1).

Durante 2020, la mayor circulación de HRV se registró entre las semanas epidemiológicas (SE) 21 y 36 (otoño-invierno), mientras que la mayor circulación de SARS-CoV-2 se registró entre la SE35 y la SE50 (fines del invierno y primavera). Durante 2021, HRV circuló mayoritariamente entre la SE12 Y SE23, y entre la SE31 y SE39 (otoño-invierno); y SARS-CoV-2 circuló predominantemente entre la SE19 y la SE31 (otoño-invierno) (Figura 3).

Figura 3. Frecuencia absoluta de muestras de casos de ETI estudiadas (N=600) y diagnósticos virales positivos (n=213) según SE. Unidad Centinela de ETI, ciudad de Santa Fe, bienio 2020-2021.



Discusión

A partir de 2020, y en el marco de la pandemia de COVID-19, la UC-ETI del INER, ciudad de Santa Fe, integró la vigilancia clínica y por laboratorio de SARS-CoV-2 y HRV a la vigilancia de influenza y OVR.

A la considerable actividad de la influenza registrada por la UC-ETI en 2019, le siguió un año 2020 con una curva sin casos detectables de influenza y OVR, posiblemente relacionada al impacto en la circulación que tuvieron las medidas de contención y mitigación adoptadas en respuesta a la pandemia de COVID-19 durante dicho periodo.

En 2021, si bien comenzaron a circular progresivamente OVR en un contexto de aumento también progresivo de la movilidad de la población y de la flexibilización de las medidas de salud pública implementadas, la curva de casos fue significativamente menor que para los años históricos; situación que se observó también a nivel nacional y mundial (10, 11). Fue recién en la SE49 de 2021 que la UC-ETI detectó el primer caso de influenza A H3N2 del bienio 2020-2021; SE en la que se detectó también un aumento en el número de casos de influenza A H3N2 a nivel nacional (10).

En contraste con la muy baja circulación de OVR, durante 2020-2021, HRV cocirculó con SARS-COV-2, representando el 40,0% de los diagnósticos virales positivos detectados por la UC-ETI de la ciudad.

A su vez, la mayor frecuencia de diagnósticos positivos de HRV se observó en población menor de 15 años, en la cual fue el diagnóstico predominante; mientras que SARS-COV-2 lo fue en la población de 15 años y más.

El perfil de la infección por HRV encontrado en nuestro análisis, más frecuente en población pediátrica, es coherente con los hallazgos de la literatura en otras partes del mundo, previos a la pandemia de COVID-19 (12, 13, 14); y durante la pandemia. Estudios realizados en Australia, Japón e Italia mostraron que, mientras que en 2020 la detección del virus de influenza y OVR se mantuvo extraordinariamente baja en comparación con años previos, se produjo un aumento considerable de la frecuencia de HRV, particularmente en menores de 10 años, en contraste con SARS-CoV-2, que no se propagó en dicho grupo poblacional (15, 16, 17).

Para algunos autores, el aumento en el porcentaje de detecciones positivas de HRV respecto a periodos anteriores pudo haber estado relacionado con la ampliación de las definiciones de casos y con la disminución del umbral para las pruebas de detección de OVR realizadas con el propósito de aumentar la detección total de casos de COVID-19. Por lo que las infecciones de HRV se detectaron en personas que no cumplieron con los criterios clínicos para las pruebas en años anteriores (15). En nuestro estudio, y como limitación principal del mismo, no fue posible realizar tal comparación respecto a años previos a la pandemia, debido a que la vigilancia centinela de HRV se implementó a partir de 2020.

Entre las comorbilidades y FR reportados para los casos de HRV, el asma fue la más frecuente, seguida de NAC previa, hipertensión arterial y EPOC. Este no es un dato menor si se tiene en cuenta que las infecciones por este patógeno pueden estar íntimamente relacionadas con el desarrollo de exacerbaciones de enfermedades respiratorias como el asma y la bronquiolitis en niños pequeños e inmunosuprimidos, y como la neumonía y la EPOC en personas mayores (5-8, 18-20).

La circulación típica del HRV ocurre a lo largo de todo el año, con un pico de máxima incidencia en primavera y otoño (8, 21). En el bienio de estudio, HRV circuló durante el otoño, invierno y primavera.

Un resultado interesante obtenido del análisis fue el hecho de que aquellos meses en los que predominó la circulación de HRV no lo hizo la circulación de SARS-CoV-2, y viceversa.

Las interacciones virus-virus que tienen lugar entre la diversa comunidad de virus albergada en el tracto respiratorio humano tienen el potencial de afectar los riesgos de infección individuales y, a su vez, de influir en la dinámica de la infección a escala poblacional (15, 22). En línea con ello, la bibliografía sugiere que ante la ausencia de la competencia de influenza y VSR durante la pandemia de COVID-19, el HRV pudo haber aprovechado esos nichos, ejerciendo una interacción negativa indirecta sobre la replicación y propagación de SARS-CoV-2 dentro del epitelio respiratorio (15, 22, 23).

Los antecedentes previos a la pandemia de COVID-19 reportan interferencias virales entre el HRV y el virus de la influenza A, a nivel del huésped y de la población, a través de una respuesta de interferón antiviral inducida por HRV que protegería contra la infección por el virus de la influenza A en las células epiteliales de las vías respiratorias (15, 26, 27). Estos datos refuerzan el potencial papel de la inmunidad innata inducida por el virus en la circulación asincrónica de HRV y el virus de la influenza; y se suman a los datos de varios países europeos que respaldan la idea de que la circulación de HRV interrumpió y retrasó la pandemia de influenza A(H1N1) de 2009 en Europa (25, 26, 27).

La implicancia en la salud pública y el considerable aporte a la carga real de las infecciones virales del tracto respiratorio, destacan la importancia de la vigilancia sostenida y de la caracterización sistemática de HRV, conjuntamente con la de OVR. El seguimiento y la evaluación del comportamiento de los virus respiratorios en la comunidad contribuyen a la organización de la infraestructura del sistema de salud ante el perfil y magnitud de las consultas de ETI, así como a los programas de prevención y control de las enfermedades respiratorias de la población.

En línea con ello, uno de los mayores aprendizajes que nos ha dejado la pandemia de COVID-19 es que es imperativo contar con herramientas y estrategias de vigilancia para monitorear y estudiar patógenos que pueden suponer una amenaza a la salud, en un marco integral de preparación y respuesta a las emergencias de salud.

Referencias

- McIntyre CL, Knowles NJ, Simmonds P. Proposals for the classification of human rhinovirus species A, B and C into genotypically assigned types. *J Gen Virol*. 2013; 94:1791-806.
- Bochkov YA, Grindle K, Vang F, Evans MD, Gern JE. Improved molecular typing assay for rhinovirus species A, B, and C. *J Clin Microbiol*. 2014; 52(7):2461e71.
- Jartti T. and Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 2017; 140 (4): 895-906.
- Glanville N, Johnston SL. Challenges in developing a cross-serotype rhinovirus Vaccine. *Current Opinion in Virology*. 2015; 11:83–88.
- McErlean P, Shackelton LA, Lambert SB, Nissen MD, Sloots TP, Mackay IM. Characterisation of a newly identified human rhinovirus, HRV-QPM, discovered in infants with bronchiolitis *Journal of Clinical Virology*. 2007; 39: 67-75.
- Khetsuriani N, Lu X, Teague WG, Kazerouni N, Anderson LJ, Erdman DD. Novel human rhinoviruses and exacerbation of asthma in children. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14:1793-1796.
- Papi A and Contoli M. Rhinovirus vaccination: the case against. *Eur Respir J*. 2011; 37: 5–7. DOI: 10.1183/09031936.00145710.
- To KKW, Yip CCY, Yuen KY. Rhinovirus - From bench to bedside. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2017; 116: 496e504.
- Ministerio de Salud de la Nación (MSAL). (2022). Alerta Circulación de Influenza en el contexto de la pandemia de COVID-19 - SE07/2022. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/circulacion-de-influenza-en-contexto-de-la-pandemia-de-covid-19>.
- Ministerio de Salud de la Nación (MSAL). Boletín Integrado de Vigilancia. Actualización semanal de la situación de eventos priorizados N° 582 | SE 52. 2021; ISSN 2422-69X.
- World Health Organization (WHO). Influenza Laboratory Surveillance Information. Virus detections by subtype reported to FluNet. 2021. <https://www.who.int/tools/flunet>
- Linsuwanon P, Payungporn S, Samransamruajkit R, Posuwan N, Makkoch J, Theanboonlers A, Poovorawan Y. High prevalence of human rhinovirus C infection in Thai children with acute lower respiratory tract disease. *J Infect*. 2009; 59:115–121.
- Louie JK, Roy-Burman A, Guardia-Labar L, Boston EJ, Kiang D, Padilla T, Yagi S, et al. Rhinovirus associated with severe lower respiratory tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28:337-339.
- Piotrowska Z, Vázquez M, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Rhinoviruses are a major cause of wheezing and hospitalization in children less than 2 years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28:25–29.
- Sullivan Sheena G, Carlson Sandra, Cheng Allen C, Chilver Monique BN, Dwyer Dominic E, Irwin Melissa, et al. Where has all the influenza gone? The impact of COVID-19 on the circulation of influenza and other respiratory viruses, Australia, March to September 2020. *Euro Surveill*. 2020; 25(47):pii=2001847.
- Takashita E, Kawakami C, Momoki T, Saikusa M, Shimizu K, Ozawa H, et al. Increased risk of rhinovirus infection in children during the coronavirus disease-19 pandemic. *Wiley-Influenza Other Respi Viruses*. 2021; 15:488-494.
- Rizzo C, Loconsole D, Pandolfi E, Ciofi Degli Atti ML, Van Summeren J, et al. Sars-Cov2 Not Detected in a Pediatric Population with Acute Respiratory Infection in Primary Care in Central and Southern Italy from November 2019 to Early March 2020. *Front. Pediatr*. 2021; 9:620598.
- Miller KE, Lu X, Erdman DD, Poehling KA, Zhu Y, Griffin MR, et al. Rhinovirus-associated hospitalizations in young children. *JID*. 2007; 195:773–8.
- Khetsuriani N, Lu X, Teague WG, Kazerouni N, Anderson LJ, Erdman DD. Novel Human Rhinoviruses and Exacerbation of Asthma in Children. *Emerg Infect Dis*. 2008 Nov; 14(11): 1793–1796.
- Hayden FG. Rhinovirus and the lower respiratory tract. *Rev. Med. Virol*. 2004; 14: 17–31.
- García García ML, Korta Murua J, Callejón Callejón A. 2017. Bronquiolitis aguda viral. *Protoc diagn ter pediatr*. 1:85-102.
- Dee K, Goldfarb DM, Haney J, Amat JAR, Herder V, Stewart M, et al. Rhinovirus Blockage of SARS-CoV-2 replication. *JID*. 2021, 224;31-38.
- Wu A, Mihaylova VT, Landry ML, Foxman EF. Interference between rhinovirus and influenza A virus: a clinical data analysis and experimental infection study. *Lancet Microbe*. 2020; 1(6):e254 62.
- Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, et al. Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019; 116(52):27142-27150.
- Linde A, Rotzen-Ostlund M, Zwegberg-Wirgart B, Rubinova S, Brytting M. Does viral interference affect spread of influenza? *Euro Surveill*. 2009; 14(40):19354.

26. Casalegno JS, Ottmann M, Duchamp MB, *et al.* Rhinoviruses delayed the circulation of the pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus in France. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(4):326-329.
27. Anestad G, Nordbo SA. Virus interference. Did rhinoviruses activity hamper the progress of the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Norway? *Med Hypotheses.* 2011; 77(6):1132-1134.

Rhinovirus in pandemic. Santa Fe city, Argentina. Biennium 2020-2021?

In the context of the COVID-19 pandemic, in 2020, the influenza-like illness Sentinel Unit (ILI-SU) (Santa Fe, Argentina), integrated clinical and laboratory surveillance of SARS-CoV-2 and Rhinovirus (HRV) to the usual surveillance of Influenza and other respiratory viruses (ORV). The objective of this cross-sectional and retrospective study was to describe the clinical-epidemiological characteristics of ILI cases of Santa Fe city, who had a confirmed HRV diagnosis during 2020-2021, by the ILI-SU. Of a total of 600 ILI cases whose samples were analyzed, more than 50.0% were women; and the highest proportion was concentrated in the group between 15 and 39 years of age (40.2%). 33.7% of the cases registered at least one comorbidity or risk factor, among which arterial hypertension, asthma, diabetes, obesity and COPD were the most frequent. In addition to fever and cough, the predominant signs/symptoms were sore throat, myalgia and headache. The percentage of positivity was 41.3% in 2020, 27.8% in 2021, and 35.5% in 2020-2021. Of the biennium positive samples (213), 59.0% were SARS-CoV-2, 40.0% HRV, and 1.0% ORV. The highest proportion of SARS-CoV-2 positive diagnoses were concentrated in patients 15 years of age and older, while the highest proportion of HRV positive diagnoses were concentrated in patients under 15 years of age. The periods in which the circulation of HRV predominated did not predominated SARS-CoV-2, and vice versa. The contribution to the real burden of respiratory viral infections and its impact on public health, highlight the importance of sustaining HRV surveillance.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Rhinovirus



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>