












Coinfección por SARS-CoV-2 con otros virus en pacientes de instituciones de salud del departamento de Boyacá, 2021-2022

Coinfection by SARS-CoV-2 with other viruses in patients from health institutions in the department of Boyacá, 2021-2022

Sandra Helena Suescún-Carrero¹  ; Silvia Juliana Valdívieso-Bohórquez¹  ; Sandra Avila-Panche¹  ; Andrey Ucros-Alvarez²  ; Maria Juliana Rolon-Rojas¹  

* sandrahsc@yahoo.com

Forma de citar: Suescún-Carrero SH, Valdívieso-Bohórquez SJ, Avila-Panche S, Ucros-Alvarez A, Rolon-Rojas MJ. Coinfección por SARS-CoV-2 con otros virus en pacientes de instituciones de salud del departamento de Boyacá, 2021-2022. Salud UIS. 2024; 56: e24041. doi: <https://doi.org/10.18273/saluduis.56.e:24041> 

Resumen

La pandemia por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) ha sido un enorme reto y un problema para la salud pública mundial, este virus se caracteriza por la rápida transmisión humano-humano a través de gotas y contacto con secreciones respiratorias. Con este trabajo se buscó identificar la prevalencia de coinfección de SARS-CoV-2 con otros virus respiratorios en pacientes de los servicios de hospitalización y consulta externa en el departamento de Boyacá. Estudio observacional transversal realizado en muestras de hisopado nasofaríngeo de pacientes con diagnóstico de COVID-19, en el periodo de agosto de 2021 a agosto de 2022. Se realizó RT-qPCR y Panel FilmArray Respiratory para determinar la presencia de 17 virus respiratorios. Se recolectaron datos sociodemográficos y de sintomatología. Se realizó análisis univariado y se calculó la proporción de coinfección de SARS-CoV-2 con otros virus, para el análisis bivariado se calculó el chi cuadrado de Pearson. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SPSS. Se incluyeron 77 muestras, el 18,2 % de los casos presentaron coinfección. El virus que se presentó con mayor frecuencia fue influenza A con 49,9 %, seguido de adenovirus, rinovirus/enterovirus y coronavirus OC43, cada uno con 14,2 %. Las manifestaciones clínicas de mayor prevalencia fueron tos, con 20,8 %, fiebre 17,7 % y disnea 20 %. No se encontraron diferencias significativas entre las manifestaciones clínicas de pacientes con coinfección. Los resultados obtenidos en el presente estudio aportan al sistema de vigilancia el conocimiento de la coinfección de SARS-CoV-2 con otros virus respiratorios en el departamento de Boyacá, para la toma de decisiones y fortalecimiento de las políticas de prevención.

Palabras clave: Infecciones por SARS-CoV-2; Coinfección; Enfermedades del tracto respiratorio; Virus, Virus de la Influenza A; Prevalencia.

¹ Secretaría de Salud de Boyacá, Tunja, Colombia.

² Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia.

Abstract

The pandemic due to the new coronavirus (SARS-CoV-2) has been an enormous challenge and problem for global public health. This virus is characterized by rapid human-human transmission through droplets and contact with respiratory secretions. This study aimed to identify the prevalence of coinfection of SARS-CoV-2 with other respiratory viruses in patients in hospitalization and outpatient services in the department of Boyacá. Cross-sectional observational study carried out on nasopharyngeal swab samples from patients diagnosed with COVID-19. In the period from August 2021 to August 2022, RT-qPCR and Panel FilmArray Respiratory were performed to determine the presence of 17 respiratory viruses. Sociodemographic and symptomatology data were collected. Univariate analysis was performed and the proportion of coinfection of SARS-CoV-2 with other viruses was calculated. For the bivariate analysis, Pearson's Chi square was calculated. Statistical analyzes were performed with the SPSS statistical package. A total of 77 samples were included, 18,2% of the cases presented coinfection. The virus that occurred most frequently was influenza A with 49,9% followed by adenovirus, rhinovirus/enterovirus and coronavirus OC43, each with 14,2%. The most prevalent clinical manifestations were cough with 20,8%, fever 17,7% and dyspnea 20%. No significant differences were found between the clinical manifestations of patients with coinfection. The results obtained in the present study contribute to the surveillance system, knowledge of the coinfection of SARS-CoV-2 with other respiratory viruses in the department of Boyacá, for decision making and strengthening prevention policies.

Keywords: Infection for SARS-CoV-2; Coinfection; Respiratory tract diseases; Virus, Influenza A Virus; Prevalence.

Introducción

La pandemia por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) ha sido un enorme reto y un problema para la salud pública mundial desde su origen en la ciudad de Wuhan, China¹. El SARS-CoV-2 se caracteriza por la rápida transmisión humano-humano a través de gotas y contacto con secreciones respiratorias²⁻³. A la fecha de agosto del año 2023, se han reportado en el mundo, un total de 768 983 095 millones de personas infectadas por SARS-CoV-2 y 6 953 7433 fallecidas en las seis regiones de la Organización Mundial de la Salud OMS. En la región de las Américas se reportó un total acumulado de 193 209 590 casos y 2 958 859 muertos⁴. Colombia inició el registro de casos el 6 de marzo de 2020 y confirmó 6 373 599 resultados positivos para SARS-CoV-2 y 142 836 fallecimientos, en el departamento de Boyacá las cifras fueron 129 445 casos y 2776 fallecimientos⁵.

La mayoría de pacientes infectados con SARS-CoV-2 cursan con un síndrome clínico similar a la influenza (cuadro clínico que abarca diversos agentes etiológicos), cuyos síntomas pueden incluir fiebre, tos, astenia, adinamia y disnea². Los casos evolucionan a un cuadro clínico de mayor gravedad en el 15 a 20 % de los adultos y 5 a 10 % de los pacientes pediátricos, incluida la linfocitopenia causada por la tormenta de citocinas en la respuesta inflamatoria y el tratamiento con glucocorticoides, que condiciona un estado de inmunodeficiencia que los hace más susceptibles

a una coinfección con otros microorganismos⁶. La coinfección con agentes patógenos como bacterias y hongos se puede ver favorecida por la disbiosis del tracto respiratorio superior, secundaria a la respuesta inflamatoria desencadenada por el SARS-CoV-2⁷, sin embargo, la coinfección con otros virus con tropismo en el tracto respiratorio no es tan común debido a la interferencia viral que puede haber entre estos agentes etiológicos⁸.

La coinfección con otros microorganismos y el SARS-CoV-2, puede ser un factor muy importante en COVID-19, ya que puede aumentar las dificultades en el diagnóstico, manejo, pronóstico e incluso aumentar los síntomas y la mortalidad. Se ha encontrado que, en pacientes con comorbilidades como obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus, la presencia de coinfecciones está asociada a mayor riesgo de gravedad de la enfermedad⁶.

La presencia de coinfección en pacientes con COVID-19 varía significativamente según el tipo de paciente, los patógenos buscados, métodos diagnósticos empleados y el país de estudio. Algunos estudios sugieren que la coinfección por enterovirus (EV), rhinovirus (RV), metapneumovirus (MPV), y virus sincitial respiratorio (VSR) podrían ser comunes⁹. De acuerdo con los resultados de una revisión sistemática, el riesgo de coinfección viral fluctuó entre 0,08 % y 49,8 %¹⁰, siendo los virus más frecuentes influenza A, influenza B, VSR y RV/MPV¹¹.

Es importante fortalecer la vigilancia por el laboratorio de coinfección de SARS-CoV-2 con otros virus respiratorios, debido a que se ha descrito que puede jugar un rol importante en la mortalidad o complicaciones de la enfermedad en estos pacientes. El objetivo de este estudio fue identificar la prevalencia de coinfección de SARS-CoV-2 con otros virus respiratorios en pacientes de los servicios de hospitalización y consulta externa en el departamento de Boyacá.

Materiales y Métodos

Participantes y muestras

Se realizó un estudio observacional transversal, en muestras de hisopado nasofaríngeo de adultos y niños con diagnóstico de COVID-19 hospitalizados y en consulta externa de cinco instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS) del departamento de Boyacá, de los municipios de Soatá, Moniquirá, Duitama, Sogamoso y Puerto Boyacá. El periodo de estudio fue de agosto de 2021 a agosto de 2022. Las muestras recibidas en el Laboratorio Departamental de Salud Pública (LDSP) de Boyacá se ingresaron en el área de central de muestras para verificar las condiciones adecuadas de transporte y la ficha de notificación individual. Las variables como edad, sexo, procedencia, régimen de salud, tipo de población y manifestaciones clínicas fueron registradas en una base de datos en Excel.

RT-qPCR SARS-CoV-2

Las muestras de tracto respiratorio superior recibidas se analizaron para la detección de SARS-CoV-2 mediante la técnica de RT-qPCR duplex de los genes E de SARS-CoV-2, según el protocolo Charité Berlin¹², modificado por el Center for Disease Control (CDC)¹³ con el kit iScript™ One-Step RT-PCR (Bio-Rad®, California, Estados Unidos) utilizando la reacción iTaq universal probes reaction mix 10 µl, iScript transcriptasa reversa, 0,5 µl, oligonucleotidos de gen E y RnaseP humano 0,25 µl, 5 µl agua y 4 µl de RNA en suspensión. Estos fueron amplificados por el patrón térmico 10 minutos a 60 °C, 2 minutos a 90 °C, 30 segundos de 50 °C por 40 ciclos de amplificación usando el termociclador CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad®, California, Estados Unidos).

Panel FilmArray Respiratory

Las muestras positivas se analizaron con un método de nmPCR (Reacción de Cadena de la Polimerasa Multiplex anidada) con el kit FILMARRAY® Panel Respiratorio 2.1 RP2.1 (BIOMERIEUX Marcy l'Étoile, Francia). Según las instrucciones del fabricante, para el análisis de los siguientes 17 virus: adenovirus; coronavirus 229E; coronavirus HKU; coronavirus NL63; coronavirus OC43; Severe Acute Respiratory Syndrome, coronavirus 2 (SARS-CoV-2); MPV, RV/EV, influenza A, influenza B, virus parainfluenza 1, virus parainfluenza 2, virus parainfluenza 3, virus parainfluenza 4 y virus sincitial respiratorio (VSR).

Análisis de datos

Se realizó un análisis univariado por medio de estadística descriptiva en las variables categóricas tales como: sexo, procedencia, régimen de afiliación, grupo poblacional, manifestaciones clínicas y resultados de las pruebas RT-qPCR SARS-CoV-2 y del Panel FilmArray Respiratory. La variable edad se categorizó por grupos. Se calculó la proporción de coinfección de SARS-CoV-2 con otros virus respiratorios. Para el análisis bivariado se calculó el chi cuadrado de Pearson. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 23.

Resultados

Se analizaron 77 muestras de pacientes positivos para Covid-19, distribuidos en los servicios de hospitalización 68,9 % y consulta externa 31,1 %, de los cuales el 64 % eran de sexo masculino. El rango de edad de los pacientes fue de 5 a 104 años ($64 \pm 21,6$), pertenecían al régimen de salud subsidiado el 70,1 % seguido del 18,2 % del régimen contributivo. La mayoría de las muestras provenían del municipio de Duitama 33 %, seguido de Soatá y Sogamoso con un 25 % y 23 % respectivamente. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre los servicios de hospitalización con los municipios de procedencia **Tabla 1.**

Tabla 1. Caracterización sociodemográfica de la población estudiada.

Características N = 77		Total		Hospitalizados		Consulta externa		Valor p
		(100 %)	n = 53	(68,9 %)	n = 24	(31,1 %)		
Sexo	Femenino	28	36 %	21	27 %	7	9 %	0,377
	Masculino	49	64 %	32	42 %	17	22 %	
Grupos de edades	5 a 19	2	3 %	2	3 %	0	0 %	0,078
	20 a 39	9	12 %	3	4 %	6	8 %	
	40 a 59	17	22 %	13	17 %	4	5 %	
	≥ 60	49	63 %	35	45 %	14	18 %	
Régimen en salud	Subsidiado	54	70,1 %	40	52 %	14	18 %	0,100
	Contributivo	14	18,2 %	10	13 %	4	5 %	
	Régimen especial	5	6,5 %	2	3 %	3	4 %	
	No asegurado	4	5,2 %	1	1 %	3	4 %	
Procedencia	Tunja	1	1 %	1	1 %	0	0 %	0,031
	Duitama	25	33 %	15	19 %	10	13 %	
	Sogamoso	18	23 %	15	19 %	3	4 %	
	Moniquirá	10	13 %	3	4 %	7	9 %	
	Puerto Boyacá	4	5 %	3	4 %	1	1 %	
	Soatá	19	25 %	16	21 %	3	4 %	
Año	2021	20	26 %	13	17 %	7	9 %	0,667
	2022	57	74 %	40	52 %	17	22 %	

En el estudio se identificaron 14 casos de coinfección, que corresponden al 18,2 % del total de las muestras analizadas las cuales contaban con una media de edad de 55,6. El virus más frecuente fue influenza A 49 % seguido de adenovirus, RV/EV, coronavirus OC43 con 14,2 % cada uno, mientras que los de menor frecuencia fueron parainfluenza 3 y VSR con 7,1 % cada uno. El mayor número de casos de coinfección se presentó en

los grupos etarios de adulto mayor con 50 % y adulto con 35 %, encontrándose un solo caso en los grupos etarios de infancia y juventud. Se presentó un único caso de coinfección con tres virus, SARS-CoV-2 + coronavirus OC43 + influenza A. De la totalidad de pacientes hospitalizados, la principal coinfección fue SARS-CoV-2 + Influenza A (**Tabla 2**).

Tabla 2. Coinfección de SARS-CoV-2 con otros virus respiratorios.

Paciente	Sexo	Edad	Coinfección	Servicio
1	F	24	SARS-CoV-2 + Adenovirus	C. Externa
2	M	82	SARS-CoV-2 + Virus sincitial Respiratorio	C. Externa
3	M	83	SARS-CoV-2 + Influenza A H3	Hospitalización
4	M	43	SARS-CoV-2 + Influenza A	Hospitalización
5	M	68	SARS-CoV-2 + Influenza A	Hospitalización
6	F	56	SARS-CoV-2 + Influenza A	Hospitalización
7	M	72	SARS-CoV-2 + Coronavirus OC43	C. Externa
8	M	81	SARS-CoV-2 + Influenza A H3	Hospitalización
9	M	41	SARS-CoV-2 + Rhinovirus/Enterovirus	Hospitalización
10	M	57	SARS-CoV-2 + Influenza A H3	C. Externa
11	F	42	SARS-CoV-2 + Coronavirus OC43 + Influenza A H3	C. Externa
12	F	60	SARS-CoV-2 + Parainfluenza 3	C. Externa
13	F	10	SARS-CoV-2 + Adenovirus	Hospitalización
14	M	60	SARS-CoV-2 + Rinovirus/Enterovirus humano	C. Externa

Del total de pacientes incluidos en el estudio, 53 de ellos presentaron tos, siendo este el principal signo identificado en pacientes sin coinfección 79,2 % y en pacientes con coinfección 20,8 %. Tanto en pacientes infectados únicamente con SARS-CoV-2 como en aquellos que presentaron coinfección con otros virus, la fiebre y la disnea fueron las manifestaciones clínicas de

mayor prevalencia después de la tos, identificándose 36 casos con fiebre 83,3 % (sin coinfección y 17,7 % con coinfección) y 35 casos con disnea (80 % sin coinfección y 20 % con coinfección) (Figura 1). No se encontraron diferencias significativas entre las manifestaciones clínicas de pacientes infectados únicamente con SARS-CoV-2 y pacientes con coinfección.

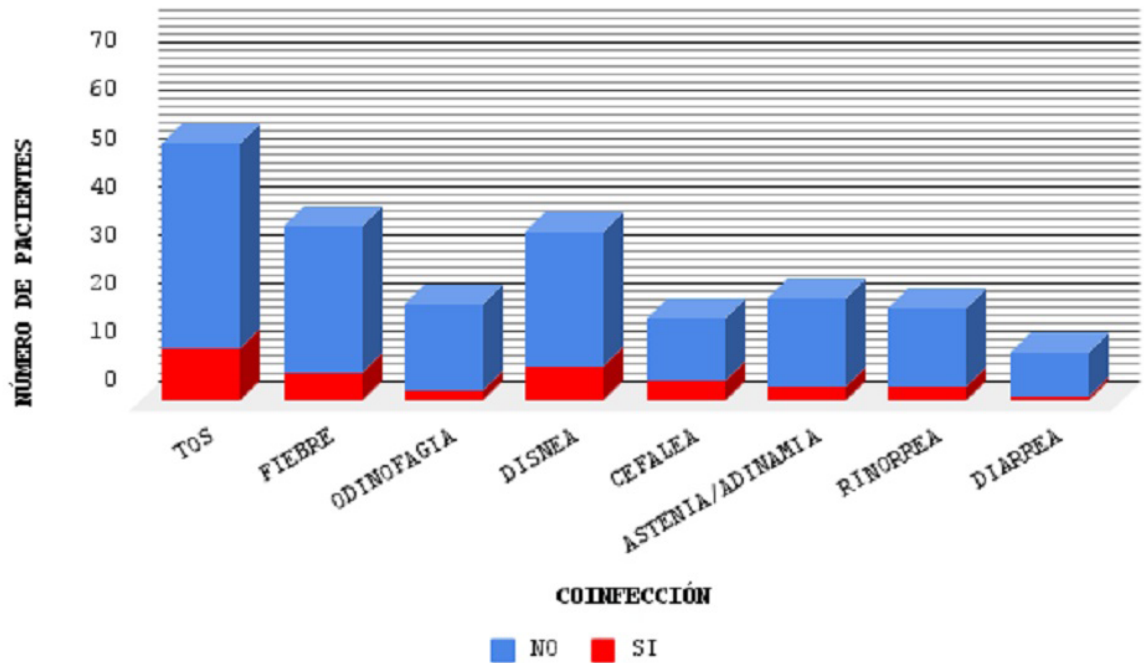


Figura 1. Síntomas presentados en los pacientes con coinfección e infección única por SARS-CoV-2.

Discusión

Los escenarios en los que se presenta coinfección entre distintos microorganismos dependen en gran medida de la naturaleza biológica del agente patógeno, ya que de este factor deriva el grado de competencia por sustratos necesarios para la replicación y supervivencia del microorganismo. Lo anterior sustenta el hecho de que sean más frecuentes las coinfecciones entre agentes patógenos de distinta naturaleza biológica como entre hongos-bacterias, bacterias-virus y parásitos-bacterias¹⁴. En el caso de los virus, quienes por su naturaleza biológica dependen exclusivamente de la célula huésped, los factores determinantes de la coinfección entre distintos virus serán el tipo de célula, la disponibilidad de receptores, los elementos necesarios para la replicación genómica, la respuesta

inmune inducida y las características propias de la estructura viral¹⁵.

Los pacientes SARS-CoV-2 positivos en el presente estudio con uno o más patógenos respiratorios adicionales tenían una media de edad de 55,6 años semejante a lo descrito en el estudio de Nowak MD et al. en donde se obtuvo una media de edad de 60,1 para los pacientes que presentaron coinfección con otros virus¹⁶. Los casos de coinfección identificados representaron el 18,2 % del total de las muestras analizadas, similar a lo reportado por Kim D et al., en donde de 116 muestras positivas para SARS-CoV-2, el 20,7 % fueron positivas para uno o más patógenos¹⁷, sin embargo, en estudios realizados en China y México la coinfección fue de 13,6 % y 6,5 % respectivamente, proporción menor en relación con el total de muestras incluidas en cada uno de

los estudios¹⁸⁻¹⁹. El virus más frecuentemente reportado en los casos de coinfección en esta investigación fue Influenza A, representando el 49,9 % del total de casos, resultado similar a lo descrito en estudios realizados durante el año 2020 en China e Indonesia, en los que la cantidad de casos que presentaron coinfección entre SARS-CoV2 e influenza fue del 44 % y 54 % respectivamente²⁰⁻²¹. El VSR es responsable del 70 % a 80 % de los casos de bronquiolitis en menores de 5 años, comportamiento epidemiológico que concuerda con los resultados de este estudio, ya que, si bien este es uno de los principales agentes etiológicos de infecciones del parénquima pulmonar, la ausencia de participantes dentro de este grupo etario sustenta el hecho de que solo uno de los casos de coinfección identificados incluya a este agente etiológico.

Los resultados de mayor coinfección entre SARS-CoV-2 e Influenza A se sustentan en las diferencias estructurales y genéticas propias de cada uno de ellos. En primer lugar, el Sars-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario, envuelto y de sentido positivo que depende de la interacción con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina II para su ingreso a la célula huésped²², mientras que el virus de la influenza A contiene ocho segmentos de genes de ARN viral monocatenario de sentido negativo y depende de la interacción con el receptor de ácido siálico para su ingreso²³; estas diferencias en la organización del material genético y el receptor de membrana favorecen el ingreso en simultáneo de los dos microorganismos, en un proceso de interferencia virus-virus positiva²⁴. En segundo lugar, el SARS-CoV-2 inicia su proceso de replicación en la región perinuclear de la célula huésped para posteriormente continuar su ensamblaje en el retículo endoplasmático rugoso²², en tanto que el virus de la influenza A realiza su replicación dentro del núcleo de la célula diana y su ensamblaje se lleva a cabo en los ribosomas citosólicos asociados al retículo endoplasmático²³, dichas características en conjunto podrían determinar las interacciones aditivas o sinérgicas entre estos dos agentes²⁵.

Dentro de las manifestaciones clínicas que presentaron los participantes de este estudio, tanto con infección única por SARS-CoV-2 como con coinfección, fueron en su gran mayoría síntomas constitucionales de predominio respiratorio (tos, disnea, fiebre, astenia y adinamia) similar a lo reportado en estudios realizados en México y en China en los que se describieron estos síntomas como los de mayor frecuencia de aparición dentro de los participantes incluidos^{19,26}, resultados que además concuerdan con la historia natural descrita

para la enfermedad por SARS-CoV-2, en donde los síntomas más comunes incluyen fiebre, tos y disnea, y con menos frecuencia síntomas gastrointestinales como diarrea²⁷⁻²⁸. Estos síntomas reflejan las características inespecíficas de un cuadro clínico atribuido a una infección viral, independientemente de la presencia de coinfección o no, por lo que se podría deducir que la variación en las manifestaciones clínicas no depende *per se* de la presencia de uno o más virus, sino de la patogenicidad de estos y la capacidad inmunitaria de cada individuo. Otros síntomas presentados con menor frecuencia en este estudio fueron rinorrea, odinofagia y diarrea, afecciones que se han identificado como de baja frecuencia en las infecciones por COVID-19²⁻³.

Las limitaciones del presente estudio incluyen, por una parte, el desconocimiento del desenlace clínico de los pacientes incluidos, por lo que no se puede inferir en torno a la menor o mayor gravedad atribuida a la presencia de coinfección de SARS-CoV-2 con otro agente patógeno viral. Sin embargo, los resultados de varios estudios difieren en la frecuencia de complicaciones atribuidas a la presencia de infección^{26,28-29}, haciendo necesarias nuevas investigaciones encaminadas hacia detallar el impacto clínico que produce la presencia de una coinfección viral del tracto respiratorio. Por otra parte, se desconoce el orden secuencial de la infección en los casos de pacientes con más de un patógeno de la vía aérea, factor que se describe como crucial para la interferencia viral con efecto agonista o antagonista según el agente etiológico involucrado³⁰.

Conclusiones

La infección por distintos patógenos virales se ha descrito como de baja frecuencia, sin embargo, esta frecuencia depende tanto del riesgo que tiene la persona de presentar una infección como de las características biológicas propias de cada uno de los agentes patógenos virales. La coinfección más frecuente de SARS-CoV-2 se dio con el virus de la influenza A, probablemente por las diferencias en el material genético, el mecanismo de replicación y la estructura viral de cada uno de ellos. La vigilancia desarrollada por el LDSP aporta al conocimiento de los diferentes virus que circulan y es fundamental para el seguimiento adecuado del curso de la enfermedad e iniciar medidas de prevención, control y mitigación. Los resultados obtenidos en el presente estudio aportan al sistema de vigilancia, el conocimiento de la coinfección de estos diecisiete virus en el departamento de Boyacá para la toma de decisiones y fortalecimiento de las políticas de prevención.

Contribución de autores

Conceptualización: SHSC.

Recolección de datos: SHSC, SJVB, MJRR, SAP.

Análisis de datos: SHSC, AUA.

Redacción del artículo: SHSC, AUA.

Revisión crítica del Manuscrito final: SHSC, AUA, SJVB, MJRR, SAP.

Aprobación final de la versión que será publicada: SHSC, AUA, SJVB, MJRR, SAP.

Agradecimientos

A las cinco instituciones prestadoras de servicios de salud por el envío de las muestras de pacientes al LDSP.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el comité de bioética de la Secretaría de Salud de Boyacá mediante memorando SSBCEB 01-2021. Se obtuvo el consentimiento informado por parte de todos los participantes, en los menores de 18 años el consentimiento fue firmado por el representante legal. Todos los participantes recibieron los resultados individuales de las pruebas y los que obtuvieron resultados positivos recibieron asesoramiento médico sobre su estado de infección en la IPS respectiva.

Conflicto de interés

Los autores manifestamos que no existe conflicto de intereses en el trabajo realizado.

Financiación

Este estudio fue financiado por la Gobernación de Boyacá y la Secretaria de Salud de Boyacá.

Apoyo tecnológico de IA

Los autores informan que no usaron inteligencia artificial, modelo de lenguaje, aprendizaje automático o tecnologías similares para crear o ayudar con la elaboración o edición de cualquiera de los contenidos de este documento.

Referencias

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1708-1720. doi: [10.1056/NEJMoa2002032](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032)
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323(11): 1061–1069. doi: [10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585)
3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507–513. doi:[10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
4. PAHO. Monthly COVID-19 Epidemiological Update - Region of the Americas - 02 August 2023 - PAHO/WHO | Pan American Health Organization [Internet]. Washington D. C: PAHO; 2023. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/monthly-covid-19-epidemiological-update-region-americas-02-august-2023>
5. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico. Bogotá: INS; 2023. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2023_Bolet_%C3_%ADn_epidemiologico_semana_26.pdf
6. Li Z, Chen ZM, Chen LD, Zhan YQ, Li SQ, Cheng J, et al. Coinfection with SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens in patients with COVID-19 in Guangzhou, China. *J. Med. Virol.* 2020; 92(11): 2381-2383. doi: [10.1002/jmv.26073](https://doi.org/10.1002/jmv.26073)
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8): 727–733. doi: [10.1056/NEJMoa2001017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017)
8. Suclupe-Campos D, Aguilar-Gamboa F. Fundamentos moleculares de la exclusión competitiva durante la coinfección de virus respiratorios: a propósito del COVID-19. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2021; 37: 1-24.
9. Chen X, Liao B, Cheng L, Peng X, Xu X, Li Y, et al. The microbial coinfection in COVID-19. *J Appl Microbiol Biotechno.* 2020; 104(18): 7777–7785. doi: [10.1007/s00253-020-10814-6](https://doi.org/10.1007/s00253-020-10814-6)
10. Malekifar P, Pakzad R, Shahbahrani R, Zandi M, Jafarpour A, Rezayat SA, et al. Viral Coinfection among COVID-19 Patient Groups: An Update Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed research international.* 2021; 5313832. doi: [10.1155/2021/5313832](https://doi.org/10.1155/2021/5313832)
11. Dante M, Quiñones L, Alonso S, Quilca-Barrera L, Valero I, Cruz V, et al. Frecuencia de coinfección por patógenos respiratorios y su impacto en el pronóstico de pacientes con COVID-19. *Rev Fac Med Hum.* 2021; 21(2): 610- 622. doi: [10.25176/RFMH.v21i3.3520](https://doi.org/10.25176/RFMH.v21i3.3520)

12. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020; 25(3): 2000045. doi: [10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045)
13. Victoriano CM, Pask ME, Malofsky NA, Seegmiller A, Simmons S, Schmitz J. et al. Direct PCR with the CDC 2019 SARS-CoV-2 assay: optimization for limited-resource settings. *Sci Rep.* 2022; 12: 11756. doi: [10.1038/s41598-022-15356-7](https://doi.org/10.1038/s41598-022-15356-7)
14. Shen SS, Qu XY, Zhang WZ, Li J, L ZY. Infection against infection: parasite antagonism against parasites, viruses and bacteria. *Infect Dis Poverty.* 2019; 8(1): 49. doi: [10.1186/s40249-019-0560-6](https://doi.org/10.1186/s40249-019-0560-6)
15. Aguilar-Gamboa FR, Suclupe-Campos DO. Fundamentos moleculares de la exclusión competitiva durante la coinfección de virus respiratorios: a propósito del COVID-19. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2021; 37(Suppl 1): e1473.
16. Nowak MD, Sordillo EM, Gitman MR, Paniz-Mondolfi AE. Coinfection in SARS-CoV-2 infected patients: Where are influenza virus and rhinovirus/enterovirus?. *J Med Virol.* 2020; 92(10): 1699–1700. doi: [10.1002/jmv.25953](https://doi.org/10.1002/jmv.25953)
17. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA.* 2020; 323(20): 2085–2086. doi: [10.1001/jama.2020.6266](https://doi.org/10.1001/jama.2020.6266)
18. Lin D, Liu L, Zhang M, Hu Y, Yang Q, Guo J, et al. Co-infections of SARS-CoV-2 with multiple common respiratory pathogens in infected patients. *Sci China Life Sci.* 2020; 63(4): 606–609. doi: [10.1007/s11427-020-1668-5](https://doi.org/10.1007/s11427-020-1668-5)
19. Fernandes-Matano L, Monroy-Muñoz IE, Uribe-Noguez LA, Hernández-Cueto MD, Sarquiz-Martínez B, Pardavé-Alejandre HD, et al. Coinfecciones por SARS-CoV-2 y otros virus respiratorios y su desenlace clínico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2021; 59(6): 482–489.
20. Ma S, Lai X, Chen Z, Tu S, Qin K. Clinical characteristics of critically ill patients co-infected with SARS-CoV-2 and the influenza virus in Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020; 96: 683–687. doi: [10.1016/j.ijid.2020.05.068](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.068)
21. Arguni E, Supriyati E, Hakim MS, Daniwijaya EW, Makrufardi F, Rahayu A, et al. Co-infection of SARS-CoV-2 with other viral respiratory pathogens in Yogyakarta, Indonesia: A cross-sectional study. *Ann Surg.* 2022; 77: 103676. doi: [10.1016/j.amsu.2022.103676](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103676)
22. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022; 23(1): 3–20. doi: [10.1038/s41580-021-00418-x](https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x)
23. Dou D, Revol R, Östbye H, Wang H, Daniels R. Influenza a virus cell entry, replication, virion assembly and movement. *Front Immunol.* 2018; 9: 1581. doi: [10.3389/fimmu.2018.0158](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.0158)
24. Zhang AJ, Lee AC, Chan JF, Liu F, Li C, Chen Y, et al. Coinfection by severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 and Influenza A(H1N1) pdm09 virus enhances the severity of pneumonia in Golden Syrian hamsters. *Clin Infect Dis.* 2021; 72: e978–992. doi: [10.1093/cid/ciaa1747](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1747)
25. Matera L, Manti S, Petrarca L, Pierangeli A, Conti MG, Mancino E, et al. An overview on viral interference during SARS-CoV-2 pandemic. *Front Pediatr.* 2023; 11: 1308105. doi: [10.3389/fped.2023.1308105](https://doi.org/10.3389/fped.2023.1308105)
26. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020; 1–7. doi: [10.1002/jmv.25781](https://doi.org/10.1002/jmv.25781)
27. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021; 29(1): 20–36.
28. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020; 75(7): 1730–1741. doi: [10.1111/all.14238](https://doi.org/10.1111/all.14238)
29. Ozaras R, Cirpin R, Duran A, Duman H, Arslan O, Bakcan Y, et al. Influenza and COVID-19 coinfection: Report of six cases and review of the literature. *J Med Virol.* 2020; 1–9. doi: [10.1002/jmv.26125](https://doi.org/10.1002/jmv.26125)
30. Pizzorno A, Padey B, Dulière V, Mouton W, Oliva J, Laurent E, et al. Interactions between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 replication and major respiratory viruses in human nasal epithelium. *J Infect Dis.* 2022; 226(12): 2095–2104. doi: [10.1093/infdis/jiac357](https://doi.org/10.1093/infdis/jiac357)