

Universidad Católica de Santa María

Escuela de Postgrado

Maestría en Bioquímica y Biología Molecular



Impacto de la pandemia por COVID-19 sobre la prevalencia e incidencia de virus respiratorios en pacientes con sintomatología respiratoria de los principales hospitales de Arequipa (2021-2023)

Tesis presentada por la Bachiller:

Chipana Ramos, Claudia Sonia

ORCID: 0000-0002-5435-7844

Para optar el Grado Académico de Maestro en Bioquímica y Biología Molecular

Asesora:

Mg. Ita Balta, Yuma Aracely

ORCID: 0000-0002-3795-898X

Arequipa - Perú

2025

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
ESCUELA DE POSTGRADO
DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR DE TESIS

Arequipa, 30 de Enero del 2025

Dictamen: 010131-C-EPG-2025

Visto el borrador del expediente 010131, presentado por:

2022002782 - CHIPANA RAMOS CLAUDIA SONIA

Titulado:

**IMPACTO DE LA PANDEMIA POR COVID-19 SOBRE LA PREVALENCIA E INCIDENCIA DE VIRUS
RESPIRATORIOS EN PACIENTES CON SINTOMATOLOGÍA RESPIRATORIA DE LOS PRINCIPALES
HOSPITALES DE AREQUIPA (2021-2023)**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

**29201360 - VILLANUEVA SALAS JOSE ANTONIO
DICTAMINADOR**



**30401320 - FARFAN DELGADO MIGUEL FERNANDO
DICTAMINADOR**



**16423061 - FERNANDEZ FERNANDEZ FERNANDO ALBERTO
DICTAMINADOR**



IMPACTO DE LA PANDEMIA POR COVID-19 SOBRE LA PREVALENCIA E INCIDENCIA DE VIRUS RESPIRATORIOS EN PACIENTES CON SINTOMATOLOGÍA RESPIRATORIA DE LOS PRINCIPALES HOSPITALES DE AREQUIPA (2021-2023)

INFORME DE ORIGINALIDAD

16%

INDICE DE SIMILITUD

15%

FUENTES DE INTERNET

5%

PUBLICACIONES

4%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

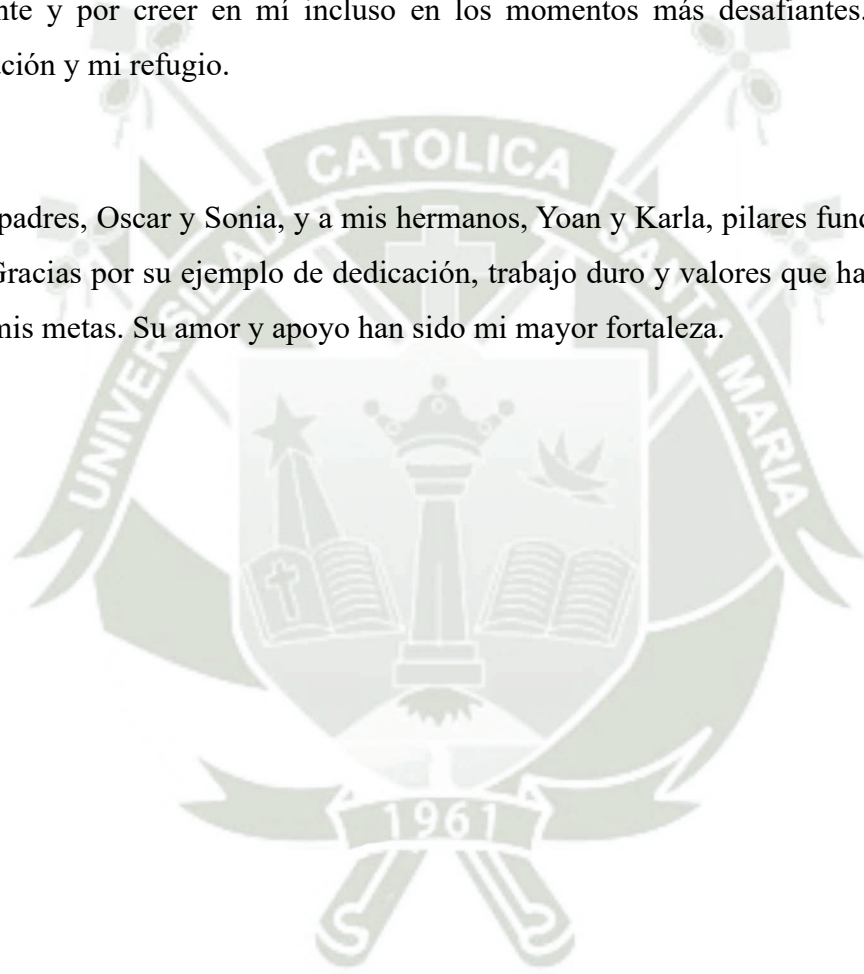
1	patents.google.com Fuente de Internet	1%
2	www.acin.org Fuente de Internet	1%
3	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
4	Submitted to Universidad Católica de Santa María Trabajo del estudiante	1%
5	www.coursehero.com Fuente de Internet	<1%
6	www.certest.es Fuente de Internet	<1%
7	Submitted to Universidad San Francisco de Quito Trabajo del estudiante	<1%

DEDICATORIA

A Dios, quien ha sido mi fuerza y guía en cada paso de este camino. A Él le dedico este logro, llena de gratitud por haberme brindado salud, sabiduría y la perseverancia necesaria.

A mi esposo, Gustavo, por ser mi compañero fiel, por su amor incondicional, su apoyo constante y por creer en mí incluso en los momentos más desafiantes. Eres mi mayor motivación y mi refugio.

A mis padres, Oscar y Sonia, y a mis hermanos, Yoan y Karla, pilares fundamentales en mi vida. Gracias por su ejemplo de dedicación, trabajo duro y valores que han sido la base de todas mis metas. Su amor y apoyo han sido mi mayor fortaleza.



AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Yuma, mi asesora, por su valiosa guía y paciencia durante el desarrollo de esta tesis. También quiero agradecerle por su apoyo y motivación durante la maestría, donde, como docente, nos impulsó constantemente a avanzar con nuestro trabajo académico. Su dedicación fue un aporte clave en este camino.

Al Laboratorio Referencial Regional Arequipa, por brindarme las herramientas y las facilidades necesarias para llevar a cabo este trabajo. Mi especial agradecimiento a la bióloga Ynes Monroy, por su disposición, conocimiento y constante apoyo, que fueron fundamentales para el avance de este estudio. A mis colegas del Laboratorio Referencial Regional Arequipa, en especial a Melina, Luis, Mildred y Washington, por su apoyo constante, amistad y colaboración durante este proceso.

Finalmente, extendiendo mi gratitud a todas las personas que, de una forma u otra, contribuyeron al desarrollo de esta tesis. Su apoyo, fue invaluable. A cada uno de ustedes, mi agradecimiento más profundo y sincero.

RESUMEN

La pandemia por COVID-19 ha tenido un fuerte impacto no solo por la propagación del SARS-CoV-2, sino también por los cambios en la circulación de otros virus respiratorios. En este estudio se determinó la prevalencia e incidencia de virus respiratorios, como la Influenza A, Influenza B y el Virus Respiratorio Sincitial (RSV), en pacientes con síntomas respiratorios y resultado negativo para COVID-19 en los principales hospitales de Arequipa entre 2021 y 2023.

Los resultados mostraron que, en 2023, el 28.6 % de las muestras analizadas fueron positivas para virus respiratorios, teniendo la más alta prevalencia la Influenza A con un 66.7%, seguida de Influenza B (17.5%) y RSV (15.8%). Este aumento en la prevalencia de Influenza A en 2023 refleja la reactivación de este virus, que había circulado a niveles bajos durante la pandemia. La incidencia de Influenza A fue del 75% en 2023, mientras que, para el RSV, se observó una mayor incidencia en 2021, con una clara disminución en los dos años siguientes.

La competencia viral entre SARS-CoV-2 y otros virus respiratorios, como la Influenza y el RSV, se evidenció por la disminución de la prevalencia de ciertos virus cuando otros alcanzaban su pico de prevalencia. Esto junto con los efectos del clima, muestra la importancia de mantener un monitoreo constante de la circulación viral y de fortalecer las estrategias de prevención, como la vacunación. Los resultados sugieren que las medidas de control y las dinámicas de interacción social tienen un papel importante en la propagación de estos virus, por lo que es esencial continuar con la vigilancia epidemiológica para reducir los efectos de posibles futuros brotes de infecciones respiratorias y conllevarnos a otra pandemia.

Palabras clave: Virus respiratorios, vigilancia epidemiológica, prevalencia.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has had a significant impact not only due to the spread of SARS-CoV-2, but also because of changes in the circulation of other respiratory viruses. This study determined the prevalence and incidence of respiratory viruses, such as Influenza A, Influenza B, and Respiratory Syncytial Virus (RSV), in patients with respiratory symptoms and negative results for COVID-19 at major hospitals in Arequipa between 2021 and 2023. The results showed that in 2023, 28.6% of the analyzed samples were positive for respiratory viruses, with the highest prevalence being Influenza A at 66.7%, followed by Influenza B (17.5%) and RSV (15.8%). This increase in the prevalence of Influenza A in 2023 reflects the reactivation of this virus, which had circulated at low levels during the pandemic. The incidence of Influenza A was 75% in 2023, while RSV showed a higher incidence in 2021, with a clear decrease in the following two years.

Viral competition between SARS-CoV-2 and other respiratory viruses, such as Influenza and RSV, was evident due to the decrease in the prevalence of certain viruses when others reached their peak prevalence. This, along with the effects of climate, highlights the importance of maintaining constant monitoring of viral circulation and strengthening prevention strategies such as vaccination. The results suggest that control measures and dynamics of social interaction play an important role in the spread of these viruses, making it essential to continue with epidemiological surveillance to reduce the effects of potential future outbreaks of respiratory infections and prevent another pandemic.

Keywords: Respiratory viruses, epidemiological surveillance, prevalence.

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTOS	
RESUMEN	
ABSTRACT	
INTRODUCCIÓN.....	1
HIPÓTESIS	2
OBJETIVOS.....	3
CAPITULO I. MARCO TEÓRICO	4
1.1. Virus respiratorios.....	4
1.2. Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2):.....	4
1.3. Influenza	5
1.4. Virus respiratorio sincitial.....	9
1.5. Diagnóstico de virus respiratorios	10
1.6. Medidas de mitigación implementadas durante la pandemia por COVID-19.....	13
1.7. Impacto de la pandemia en la prevalencia de virus respiratorios	14
CAPITULO II. METODOLOGÍA	16
2.1. Diseño del estudio.....	16
2.2. Población y muestra.....	16
2.3. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	17
2.4. Procesamiento y análisis estadístico de los datos	22
CAPITULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	24
3.1. Análisis de muestras de hisopados nasofaríngeos de pacientes, con sintomatología respiratoria y resultado negativo a SARS-CoV-2.	24
3.2. Prevalencia de virus respiratorios	25
3.3. Prevalencia de virus respiratorios: resultados por mes y semana epidemiológica ..	29
3.4. Comparación de la prevalencia e incidencia de virus respiratorios de los años 2021, 2022 y 2023.	35
3.5. Discusión	41
CONCLUSIONES.....	48
RECOMENDACIONES	49
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Programa de amplificación para termociclador en tiempo real.	20
Tabla 2. Interpretación de resultados para Influenza A, Influenza B y RSV.	21
Tabla 3. Tabla de Interpretación de Resultados para Subtipos de Influenza A.....	22
Tabla 4. Distribución de resultados en el análisis de muestras de hisopados nasofaríngeos de pacientes, con sintomatología respiratoria y resultado negativo a SARS-CoV-2.	24
Tabla 5. Prevalencia de virus respiratorios en pacientes con sintomatología respiratoria y resultado negativo para SARS-CoV-2, de los principales hospitales de Arequipa desde marzo a septiembre del año 2023.	25
Tabla 6. Prevalencia de virus respiratorios en pacientes con síntomas respiratorios y resultado negativo para SARS-CoV-2 (marzo a septiembre del año 2023).	27
Tabla 7. Prevalencia de subtipos de Influenza A y linajes de Influenza B determinados mediante hisopados nasofaríngeos de pacientes, con presencia de síntomas respiratorios y resultado negativo a SARS-CoV-2, desde marzo a septiembre del año 2023.	29
Tabla 8. Prevalencia del resultado de virus respiratorios determinados mediante hisopados nasofaríngeos de pacientes, con presencia de síntomas respiratorios y resultado negativo a SARS-CoV-2, desde marzo a septiembre del año 2023.	29
Tabla 9. Prevalencia de virus respiratorios determinados mediante hisopados nasofaríngeos de pacientes, con presencia de síntomas respiratorios y resultado negativo a SARS-CoV-2, desde marzo a septiembre del año 2023.	32
Tabla 10. Prevalencia y comparación del resultado de virus respiratorios de los años 2021, 2022 y 2023.	35
Tabla 11. Comparación de la prevalencia de virus respiratorios de los años 2021, 2022 y 2023.	37
Tabla 12. Comparación de la incidencia de virus respiratorios de los años 2021, 2022 y 2023.	39

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencias según resultado de virus respiratorios en pacientes con sintomatología respiratoria y resultado negativo a SARS-CoV-2, de los principales hospitales de Arequipa desde marzo a septiembre del año 2023.	26
Figura 2. Prevalencias de virus respiratorios determinados mediante hisopados nasofaríngeos de pacientes, con presencia de síntomas respiratorios con resultado negativo a SARS-CoV-2, desde marzo a septiembre del año 2023.	28
Figura 3. Prevalencia de casos positivos y negativos a virus respiratorios, junto con los casos positivos a SARS-CoV-2 según semanas epidemiológicas del año 2023.	31
Figura 4. Prevalencia de casos de tipos de virus respiratorios según semanas epidemiológicas del año 2023.	33
Figura 5. Prevalencia de casos de tipos de virus respiratorios y casos positivos a SARS-CoV-2 según semanas epidemiológicas del año 2023.	34
Figura 6. Resultado de virus respiratorios según años de evaluación 2021, 2022 y 2023. .	36
Figura 7. Prevalencia de virus respiratorios según años de evaluación 2021, 2022 y 2023.	38
Figura 8. Incidencia de virus respiratorios según años de evaluación 2021, 2022 y 2023..	39
Figura 9. Prevalencia de virus respiratorios incluyendo SARS-CoV-2, según semana epidemiológica de los años 2021, 2022 y 2023.....	40

INTRODUCCIÓN

La pandemia por COVID-19, provocada por el virus SARS-CoV-2, modificó la dinámica de las infecciones respiratorias a nivel global y también tuvo efectos indirectos sobre otros virus respiratorios comunes, como la Influenza y el Virus Respiratorio Sincitial (RSV). Durante los primeros años de la pandemia, las estrictas medidas sanitarias adoptadas en casi todos los países, como el uso obligatorio de mascarillas, el distanciamiento social y la inmovilización obligatoria, lograron reducir drásticamente la circulación de estos virus. Esto llevó a una disminución notable de infecciones respiratorias distintas al COVID-19, que en años anteriores habrían sido mucho más prevalentes. Sin embargo, con el levantamiento gradual de las restricciones a partir de 2022 y 2023, se observó un resurgimiento de enfermedades respiratorias causadas por estos virus.

Esto nos muestra la importancia de realizar un monitoreo constante de los virus respiratorios comunes, incluso en un contexto de pandemia. En general, la circulación de estos virus puede verse afectada por varios factores, como la inmunidad de la población, las condiciones climáticas, y las estrategias de salud pública implementadas durante y después de la pandemia. En Perú, los picos estacionales de la Influenza y el RSV en 2023 reflejan la reactivación de su transmisión tras la flexibilización de las restricciones, lo que demuestra un patrón estacional de circulación viral. Asimismo, la competencia entre virus como el SARS-CoV-2 y los virus respiratorios comunes, como la Influenza A y B, podría estar influyendo en los picos de incidencia y prevalencia observados en distintos momentos del año.

Este estudio se enfocó en la prevalencia de virus respiratorios diferentes al SARS-CoV-2 en pacientes con sintomatología respiratoria en Arequipa, Perú, durante el año 2023. A través de la comparación de los resultados obtenidos del año 2023 y los datos obtenidos de los años 2021 y 2022, se buscó entender cómo las variaciones en las medidas sanitarias adoptadas en pandemia y las condiciones climáticas afectaron la circulación de estos virus. Este trabajo contribuye a entender el comportamiento de la Influenza y el RSV post-pandemia, y a diseñar un sistema de vigilancia que permitan formular estrategias de prevención y control, ahora que las restricciones han terminado y la interacción social ha vuelto a la normalidad.

HIPÓTESIS

"La pandemia por COVID-19 habría influido significativamente en la prevalencia e incidencia de virus respiratorios distintos al SARS-CoV-2, como Influenza A, B y RSV, en pacientes con sintomatología respiratoria atendidos en los principales hospitales de Arequipa durante el período 2021-2023."



OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar el impacto de la pandemia por COVID-19 sobre la prevalencia e incidencia de virus respiratorios en pacientes con sintomatología respiratoria de los principales hospitales de Arequipa del 2021 al 2023.

Objetivos específicos

1. Analizar muestras de hisopados nasofaríngeo de pacientes con presencia de síntomas respiratorios con resultado negativo a SARS-CoV-2 mediante un panel molecular para detectar la prevalencia de virus respiratorios (Influenza A, B y RSV) en los principales hospitales de Arequipa entre marzo y septiembre de 2023.
2. Determinar y comparar la prevalencia e incidencia de los virus respiratorios (Influenza A, B y RSV) entre los años 2021, 2022 y 2023.
3. Determinar si existen diferencias significativas en la prevalencia e incidencia de virus respiratorios en el periodo de 2023 en comparación con los años 2021 y 2022.

CAPITULO I. MARCO TEÓRICO

1.1. Virus respiratorios

Los virus respiratorios son un grupo diverso de patógenos que afectan el tracto respiratorio, provocando desde síntomas leves, como resfriados, hasta condiciones graves, como neumonía. Su transmisión ocurre principalmente a través de secreciones respiratorias mediante contacto directo, aerosoles o superficies contaminadas con partículas virales. Entre los virus más comunes se encuentran el virus de la influenza, el virus sincitial respiratorio (RSV), adenovirus, rinovirus y coronavirus, los cuales suelen mostrar un marcado patrón estacional y pueden afectar a personas de todas las edades; sin embargo, su impacto es mayor en poblaciones vulnerables, como niños pequeños y adultos mayores. Dado que estos virus pueden desencadenar enfermedades severas, especialmente en personas con comorbilidades, la identificación temprana, la vigilancia epidemiológica y la implementación de medidas preventivas resultan esenciales para limitar su propagación y reducir los efectos adversos en la salud pública. (1–3).

1.2. Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2):

Es un virus de ARN de cadena sencilla positiva que pertenece al género Betacoronavirus, causante de la enfermedad COVID-19, una infección respiratoria aguda de alta transmisibilidad, detectado inicialmente en Wuhan, China, a finales de 2019. Su capacidad de transmisión, significativamente superior a la de otros coronavirus como SARS-CoV y MERS-CoV, se debe a una combinación de factores estructurales y funcionales que facilitan su entrada en las células humanas y evaden parcialmente el sistema inmunológico del huésped (4,5).

1.2.1. Estructura y características moleculares

El SARS-CoV-2 es un virus envuelto y esférico de aproximadamente 100 nm de diámetro, con un genoma de ARN positivo de 29,9 kb, el más extenso entre los virus de ARN conocidos. Su membrana contiene tres proteínas estructurales clave: la proteína de pico (S), la de membrana (M) y la de envoltura (E). La proteína S, compuesta por 1273 aminoácidos, es esencial para que el virus ingrese en las células huésped, ya que se une al receptor ACE2 mediante su subunidad S1, que contiene el dominio de unión al receptor (RBD). La subunidad S2 permite que el virus se fusione con la célula, facilitando así la entrada viral.

La proteína S presenta glicación y puede alternar entre dos conformaciones, "RBD up" (para unirse al receptor ACE2) y "RBD down" (para evitar la detección inmunitaria), lo cual refuerza su estabilidad y capacidad infecciosa. Además, las proteínas M y E contribuyen a la estructura viral y su infectividad, mientras que la nucleocápside (N) protege el ARN viral, ayudando a la replicación y a modular la respuesta inmune del huésped. Estas características estructurales son esenciales para el desarrollo de vacunas y antivirales, ya que estabilizar la proteína S en su forma prefusión podría inducir una respuesta inmune eficaz.(4,6–8).

1.2.3. Variantes y mutaciones

Las mutaciones en SARS-CoV-2 ocurren frecuentemente, generando variantes con diferentes niveles de transmisión y patogenicidad. En particular, las alteraciones en el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S pueden modificar la afinidad del virus por el receptor ACE2, aumentando su capacidad de contagio o facilitando el escape inmunológico. Variantes como Alpha, Delta y Ómicron han adquirido mutaciones que les brindan ventajas selectivas, desafiando los esfuerzos de vacunación y tratamiento. Por ello, resulta crucial la vigilancia genómica para adaptar las estrategias de control ante las variantes emergentes. (4,8).

1.2.4. Detección molecular

Para detectar la presencia del SARS-CoV-2, el método más utilizado es la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), debido a su alta especificidad y sensibilidad. Este método se centra principalmente en genes del virus como el de la nucleocápside (N), la polimerasa dependiente de ARN (RdRp) y el gen E, los cuales son específicos y están presentes en diversas regiones del genoma. La aparición de variantes con mutaciones en estas regiones ha llevado al desarrollo de métodos de detección multiplex, los cuales permiten detectar múltiples genes simultáneamente, incluso en variantes mutadas. Además, la secuenciación de nueva generación (NGS) ha cobrado relevancia para efectuar la vigilancia genómica de variantes emergentes y evaluar la efectividad de las intervenciones de salud pública (4,6,8).

1.3. Influenza

La influenza es una enfermedad respiratoria causada por el virus del género Orthomyxoviridae, que incluye cuatro tipos principales: influenza A, B, C y D. Cada tipo tiene características estructurales y genómicas particulares, así como diferencias en su

capacidad de infección y transmisión entre especies. Los virus de influenza A y B son responsables de la mayoría de los casos en humanos, causando epidemias estacionales y, ocasionalmente, pandemias, como la de influenza A en 2009. La influenza C genera infecciones leves y es menos común, mientras que la influenza D afecta principalmente al ganado bovino, con poco impacto en la salud humana. La estructura segmentada de estos virus permite una gran variabilidad genética, facilitando su evolución y adaptación a nuevos hospederos. (9–11).

1.3.3. Influenza A

El virus de influenza A (IAV) pertenece a la familia Orthomyxoviridae. Es un virus altamente mutable que afecta a múltiples especies, incluidas aves y mamíferos. Su capacidad para cruzar barreras de especie ha dado lugar a pandemias en humanos, gracias a su genoma segmentado, el cual permite una alta variabilidad genética. Esto facilita su adaptación a diferentes hospedadores y el desarrollo de nuevas variantes mediante procesos de deriva y cambio antigénico (12–14).

1.3.3.1. Estructura y características moleculares

El IAV tiene un genoma segmentado de ARN monocatenario de sentido negativo, de 13.5 kb, compuesto por ocho segmentos. Cada segmento está encapsulado en complejos de ribonucleoproteína viral (vRNP). Estos segmentos codifican proteínas esenciales, incluidas las glicoproteínas de superficie hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), que facilitan la entrada y salida del virus de las células huésped. La hemaglutinina se une a los receptores de ácido siálico en las células, permitiendo la entrada viral, mientras que la neuraminidasa facilita la liberación de nuevas partículas virales. Además, el complejo de la polimerasa (PA, PB1 y PB2) y la nucleoproteína (NP) son fundamentales para la replicación del genoma viral. Estas características estructurales permiten al IAV generar una alta diversidad genética y adaptarse rápidamente a nuevos hospederos (12,15).

1.3.3.2. Subtipos y características

El IAV se clasifica en subtipos basados en combinaciones de sus proteínas de superficie, HA y NA. Existen al menos 18 tipos de hemaglutinina y 11 de neuraminidasa, cuyas combinaciones forman variantes como H1N1 o H3N2. Algunas de estas variantes han infectado a humanos y desencadenado pandemias a lo largo de la historia. Las aves acuáticas, que actúan como reservorios naturales del virus, albergan subtipos de HA y NA. Estos

pueden mezclarse mediante reordenamiento en otros animales, como los cerdos, facilitando el surgimiento de cepas adaptadas a humanos (13–15).

1.3.3.3. Detección molecular

La detección del IAV se realiza principalmente mediante RT-PCR, dirigida a genes específicos como los de hemaglutinina (HA), neuraminidasa (NA) y polimerasa (PB1, PB2). Este método permite identificar los subtipos del virus y realizar su vigilancia epidemiológica. El monitoreo de estos genes es crucial para seleccionar las cepas incluidas en las vacunas estacionales y anticipar la aparición de variantes con potencial pandémico (14,16).

1.3.4. Influenza B

El virus de influenza B (IBV) es un miembro de la familia Orthomyxoviridae, responsable de una porción significativa de las infecciones respiratorias estacionales en humanos. A diferencia del virus de influenza A, el IBV no tiene un reservorio animal, lo que limita su capacidad de generar pandemias. Sin embargo, sigue siendo una causa importante de enfermedades respiratorias, especialmente en niños y adolescentes. Se estima que representa aproximadamente el 23 % de las infecciones de influenza anuales y, en algunas temporadas, puede incluso superar en casos a la influenza A, provocando considerable morbilidad y mortalidad (9,17).

1.3.4.1. Estructura y características moleculares

El IBV tiene una estructura similar al virus de influenza A, con un genoma segmentado de ARN monocatenario de sentido negativo, de 13.5 kb, compuesto por ocho segmentos que codifican al menos 11 proteínas virales. Entre estas proteínas destacan la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA), responsables de la entrada y salida del virus en las células huésped, respectivamente. Además, el IBV cuenta con proteínas únicas, como NB y BM2, que cumplen funciones específicas dentro de su ciclo viral. Aunque su diversidad antigénica es menor que la del virus de influenza A, estas características estructurales influyen en su epidemiología y respuesta inmunitaria (9,18).

1.3.4.2. Linajes

El IBV se divide en dos linajes antigénicos y genéticos principales: B/Yamagata y B/Victoria, que co-circulan en la población humana desde la década de 1980. Ambos linajes han evolucionado de forma independiente y presentan variabilidad genética, lo que afecta la efectividad de las vacunas en temporadas donde ambos están presentes. En las últimas décadas, el linaje B/Yamagata ha mostrado un ritmo de deriva antigénica más lento que el B/Victoria. Esto ha influido en la formulación de las vacunas estacionales, especialmente las cuadrivalentes, que incluyen ambos linajes para proporcionar una cobertura más amplia (9,17).

1.3.4.3. Detección molecular

La detección del IBV se realiza principalmente mediante RT-PCR, que también permite diferenciar entre los linajes B/Yamagata y B/Victoria. Las pruebas suelen dirigirse a genes específicos, como los de hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), para identificar con precisión el linaje y realizar vigilancia epidemiológica de las cepas circulantes (16,18).

1.3.5. Influenza C

El virus de influenza C (ICV) es una causa frecuente de infecciones respiratorias leves en humanos, especialmente en niños. Su genoma consta de siete segmentos que codifican nueve proteínas virales, lo que lo diferencia de los virus de influenza A y B. Su glicoproteína de superficie, denominada hemaglutinina-esterasa-fusión (HEF), combina las funciones de la hemaglutinina y la neuraminidasa presentes en otros tipos de influenza. Aunque la influenza C afecta principalmente a humanos, se ha detectado en animales como cerdos y perros, lo que sugiere un rango limitado de huéspedes (11).

1.3.6. Influenza D

El virus de influenza D (IDV), descubierto recientemente, afecta principalmente al ganado bovino, con infecciones ocasionales en cerdos y otros animales. A diferencia de los otros tipos de influenza, no se ha confirmado que IDV sea un patógeno humano, aunque se han encontrado anticuerpos en personas con exposición frecuente al ganado. Actualmente, se investigan vacunas para reducir su impacto en la salud animal, particularmente en la industria ganadera, donde representa un riesgo significativo (10,19).

1.4. Virus respiratorio sincitial

El Virus Respiratorio Sincitial (RSV) es un patógeno viral de la familia Pneumoviridae y del género Orthopneumovirus, asociado con infecciones respiratorias agudas en lactantes y niños pequeños. Casi todos los niños contraen RSV antes de los dos años, y el virus es una de las principales causas de hospitalización infantil, especialmente en el caso de bronquiolitis y neumonía (20,21). Este virus de ARN es conocido por su alta transmisibilidad y por la capacidad de causar infecciones severas en individuos inmunocomprometidos y en personas mayores (20,22).

1.4.3. Estructura y características moleculares

El RSV es un virus envuelto con una cadena simple de ARN de sentido negativo de 15.2 kb, que codifica aproximadamente 11 proteínas. Entre ellas se encuentran las proteínas de superficie G y F, esenciales para la adherencia y fusión del virus con las células huésped. La proteína G permite al virus unirse a las células epiteliales respiratorias, mientras que la proteína F facilita la fusión de la membrana viral, promoviendo la formación de sincitios, una característica distintiva de este virus (20,23). Las proteínas G y F son los principales objetivos en el desarrollo de terapias y vacunas debido a su papel crucial en la infección y en la respuesta inmune del huésped (21,22).

1.4.4. Detección molecular

Para la detección molecular del RSV, se emplean principalmente técnicas de PCR dirigidas a la amplificación de los genes F y G. El gen F es fundamental en las pruebas PCR debido a su alta sensibilidad y especificidad, lo que permite una identificación confiable del virus incluso en muestras con baja carga viral. La detección del gen G, especialmente en su región hipervariable, es útil para diferenciar entre los subtipos A y B del virus, así como para estudios de filogenia y vigilancia epidemiológica (22,23). El uso de PCR en tiempo real ha demostrado ser efectivo para la identificación rápida del virus, permitiendo una respuesta oportuna en los servicios de salud (20,21).

1.4.5. Subtipos

El RSV presenta dos subtipos principales: A y B, que se diferencian principalmente por la secuencia de la proteína G. Los subtipos muestran variabilidad en su prevalencia y en la gravedad de las infecciones, con el subtipo A observándose con mayor frecuencia en temporadas de mayor severidad. La variabilidad en la proteína G entre los subtipos permite

la caracterización de diversas cepas mediante análisis de genotipos, siendo el ON1 el genotipo predominante del subtipo A y el BA9 el más común en el subtipo B en varias regiones del mundo (20,22,23).

1.5. Diagnóstico de virus respiratorios

1.5.3. Cultivo Viral

Este método, considerado el estándar de referencia para algunos virus respiratorios, es lento y requiere varios días para obtener resultados. Aunque es altamente específico, su sensibilidad es menor en comparación con las técnicas moleculares más recientes, por lo que su uso se limita a investigaciones o confirmaciones de casos cuando el tiempo no es crucial (1,16,24).

1.5.4. Inmunofluorescencia y ensayos de ELISA

La inmunofluorescencia se utiliza para detectar antígenos en células epiteliales mediante anticuerpos fluorescentes, mientras que el ELISA es eficaz para detectar antígenos o anticuerpos en virus como el RSV y la influenza. Aunque ambos métodos son rápidos, presentan una sensibilidad limitada en comparación con técnicas moleculares como la PCR en tiempo real. Sin embargo, siguen siendo opciones útiles en entornos con recursos limitados debido a su facilidad de implementación (1,24,25).

1.5.5. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):

La PCR es una técnica fundamental en biología molecular que permite amplificar fragmentos específicos de ADN de manera exponencial en el laboratorio, incluso a partir de muestras mínimas. Utiliza ciclos repetidos de cambios de temperatura para llevar a cabo la desnaturalización del ADN, alineación de primers y extensión mediante una enzima polimerasa termoestable (26,27).

- **PCR convencional:** es la forma básica de esta técnica y su objetivo es amplificar fragmentos específicos de ADN a partir de una muestra (27). Los pasos principales son:
 - **Desnaturalización:** Se calienta la muestra a 94-95°C para separar las dos hebras de ADN(27,28).
 - **Alineación (Annealing):** Los primers (iniciadores) se unen a las secuencias objetivo a temperaturas entre 50-65°C. La temperatura depende de la secuencia y el contenido de GC de los primers(27,28).

- **Extensión (Elongación):** La ADN polimerasa, comúnmente la Taq polimerasa, extiende la cadena complementaria a aproximadamente 72°C, utilizando los dNTPs (nucleótidos trifosfatados)(27,28).

El proceso se repite en ciclos, generalmente entre 25 y 40 veces, resultando en una amplificación exponencial del fragmento de ADN específico. Los productos amplificados se pueden visualizar mediante electroforesis en gel de agarosa, observándose bandas que corresponden a los tamaños esperados de los productos de ADN. Sin embargo, esta técnica es más lenta y no permite cuantificación en tiempo real (26,27). Esta técnica es utilizada para amplificar secuencias genéticas específicas de virus respiratorios como el SARS-CoV-2, adenovirus, los virus de influenza entre otros. Aunque es útil, hoy en día se prefiere la PCR en tiempo real por su rapidez y precisión en los resultados (1,29).

- **RT-PCR (Reverse Transcription PCR):** es una variante de la PCR que incluye un paso adicional de transcripción inversa antes de la amplificación. Se utiliza principalmente para amplificar ARN y convertirlo en ADNc (ADN complementario), que luego sirve como molde para la PCR (26,27). Primero, se realiza la transcripción inversa, donde una enzima llamada transcriptasa inversa convierte el ARN en ADNc. Luego, este ADNc actúa como molde en la etapa de amplificación por PCR, en la cual se producen múltiples copias del fragmento de ADN, facilitando el estudio de genes específicos y permitiendo la detección precisa de virus ARN, análisis de expresión génica y otras aplicaciones biomédicas(26–28). Este método, empleado especialmente para virus con ARN como lo son los virus respiratorios, convierte el ARN en ADN para su posterior amplificación, ofreciendo alta precisión y sensibilidad. Es común en entornos clínicos por su capacidad para detectar infecciones activas de forma rápida (24,25).
- **PCR en tiempo real (rRT-PCR):** es una mejora de la técnica convencional que permite detectar y cuantificar el ADN a medida que se amplifica mediante técnicas de fluorescencia(27). Entre los métodos más utilizados, destacan el SYBR Green y las sondas TaqMan. Las sondas TaqMan incluyen un fluoróforo en su extremo 5' y un quencher en el extremo 3'. Durante la amplificación, la sonda se une al fragmento específico de ADN y, a medida que la polimerasa extiende la cadena, su actividad exonucleasa rompe la sonda, separando el quencher del fluoróforo. Esto genera una señal de fluorescencia que aumenta proporcionalmente al ADN amplificado. El número de ciclos en que la fluorescencia cruza un umbral predefinido se conoce como el valor Ct y se utiliza para determinar la cantidad inicial de ADN en la muestra (26,27). El uso

de sondas TaqMan ofrece alta precisión y especificidad al evitar señales inespecíficas, siendo las utilizadas para detectar virus respiratorios (28,30). Esta técnica permite una detección rápida y cuantitativa en tiempo real, siendo altamente empleada para identificar virus como el SARS-CoV-2 e influenza.

1.5.6. Amplificación Isotérmica

- **LAMP (Amplificación mediada por bucles):** esta técnica permite la amplificación a una temperatura constante, sin necesidad de un termociclador, lo que facilita su uso en condiciones de campo. Es particularmente rápida y eficaz para detectar virus como el H1N1 y otros subtipos de influenza (1,16).
- **Amplificación asistida por CRISPR/Cas12a (LOC-CRISPR):** integrando tecnología CRISPR/Cas12a y amplificación isotérmica en un chip microfluídico, este sistema permite la detección rápida y específica de múltiples virus y sus variantes. LOC-CRISPR puede identificar variantes específicas de SARS-CoV-2 y otros virus en menos de una hora, ofreciendo una solución de diagnóstico rápida y precisa (1,31).

1.5.7. Microarrays de ADN

Los microarreglos permiten estudiar la expresión de más de 10,000 genes simultáneamente mediante la hibridación de ácidos nucleicos. La técnica se basa en la detección por fluorescencia, donde la intensidad de fluorescencia es directamente proporcional al nivel de expresión del gen (27). Los microarrays son útiles para detectar múltiples patógenos en una sola prueba, utilizando secuencias de oligonucleótidos específicas de genes virales conservados, como los de influenza A y B. Este enfoque resulta eficaz para la identificación de infecciones mixtas o la detección de nuevas variantes (1,16).

1.5.8. Detección multiplex

La PCR múltiple es una técnica que permite amplificar múltiples fragmentos de ADN en una sola reacción, utilizando varios conjuntos de primers y sondas. Esta técnica es ventajosa porque ahorra tiempo, reactivos y consumibles, aunque requiere un diseño cuidadoso de primers para evitar hibridaciones inespecíficas (26,27). Esta técnica nos permite la detección de múltiples agentes patógenos en una sola prueba (28). En la actualidad, existen diversos paneles para la detección de virus respiratorios, estos paneles permiten la detección simultánea de varios virus respiratorios en una sola reacción. Un ejemplo es el Allplex Respiratory Panel 1, que ha mostrado una precisión superior al 95% para identificar virus

como la influenza y el SARS-CoV-2, proporcionando un diagnóstico integral en menos de una hora (1,29). Así también, existen sistemas como el STANDARD M10 Flu/RSV/SARS-CoV-2 que ofrecen detección simultánea de varios virus respiratorios en menos de una hora, optimizando la toma de decisiones en entornos clínicos de urgencia (1,16,29).

1.5.9. Secuenciación de nueva generación (NGS)

La secuenciación de nueva generación (NGS) ha transformado la genómica y el diagnóstico molecular, permitiendo avances significativos en comparación con técnicas más antiguas como la secuenciación de Sanger. Lo que hace única a la NGS es su capacidad para analizar millones de fragmentos de ADN a la vez, lo que facilita la identificación de variantes genéticas asociadas a enfermedades complejas, como el cáncer y trastornos hereditarios (32).

El fundamento de la NGS es amplificar y secuenciar estos fragmentos de ADN a través de métodos como la PCR, dependiendo de lo que se desee analizar, ya sea un exoma, un panel de genes o incluso el genoma completo. El proceso comienza con la preparación de la muestra, en la que el ADN se extrae y se fragmenta en fragmentos más pequeños. Estos fragmentos luego se ligan a adaptadores, secuencias sintéticas que facilitan la amplificación y el análisis posterior (33) En un paso posterior, el ADN se amplifica mediante técnicas como la PCR para obtener suficiente material para la secuenciación (32). Una vez amplificados, los fragmentos se someten a un proceso de secuenciación en una plataforma de NGS, como las basadas en la tecnología Illumina, que leen las bases del ADN mediante señales fluorescentes (33). A lo largo de este proceso, los fragmentos se alinean con un genoma de referencia mediante un pipeline bioinformático que permite identificar variantes genéticas, incluyendo mutaciones puntuales, inserciones, deleciones y variaciones en la cantidad de copias (32–34).

Esta técnica permite el análisis detallado de mutaciones y nuevas cepas, proporcionando información sobre la evolución genética de virus como la influenza y el SARS-CoV-2. Aunque costosa, es clave en la vigilancia epidemiológica y en el control de pandemias (1,16).

1.6. Medidas de mitigación implementadas durante la pandemia por COVID-19

Durante la pandemia de COVID-19, en el Perú se adoptó diversas medidas de mitigación para prevenir la transmisión del SARS-CoV-2, destacándose el uso de mascarillas, la práctica de cubrirse al estornudar y el distanciamiento social. Además, se promovió el lavado frecuente de manos y la desinfección de objetos personales y superficies (35).

El Decreto Supremo N.º 044-2020-PCM declaró el estado de emergencia nacional y estableció medidas de inmovilización social obligatoria, limitando la circulación de personas y vehículos. Este enfoque inicial tuvo como objetivo prevenir la propagación del virus en un contexto de alta incertidumbre y riesgo sanitario (36).

En 2021, el Decreto Supremo N.º 116-2020-PCM prorrogó las restricciones, enfatizando la necesidad de mantener medidas de salud pública para controlar la COVID-19. Las campañas de concientización sobre la importancia del uso de mascarillas y la promoción de la higiene personal fueron claves durante este período (37).

En 2022, el Decreto Supremo N.º 130-2022-PCM modificó las medidas previas, permitiendo el uso opcional de mascarillas en espacios abiertos, aunque se recomendaba su uso en lugares cerrados y donde no se pudiera mantener el distanciamiento (38). El Plan frente a la pandemia por COVID-19 para el año 2022 reafirmó la importancia de la vigilancia epidemiológica y la vacunación como herramientas esenciales para prevenir la propagación de la COVID-19 y otros virus respiratorios. A medida que las restricciones se fueron relajando, se planteó la necesidad de una vigilancia continua para mitigar el riesgo de rebrotes (39).

En 2023, el Decreto Supremo N.º 003-2023-SA prorrogó la emergencia sanitaria por 90 días, indicando la continuidad de algunas medidas preventivas, aunque en un contexto menos restrictivo (40). Finalmente, el 5 de mayo de 2023, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el fin de la emergencia internacional por COVID-19, señalando que la pandemia había dejado de ser una emergencia de salud pública de preocupación internacional (41).

1.7. Impacto de la pandemia en la prevalencia de virus respiratorios

Estudios han demostrado que la aplicación rigurosa de las medidas de mitigación tuvo un impacto directo en la prevalencia de otros virus respiratorios. En Hong Kong, Cowling et al. documentaron que las medidas implementadas lograron reducir significativamente la transmisión del COVID-19 y otros virus respiratorios (42). De manera similar, el estudio de Yeoh et al. en Australia evidenció que la detección de influenza y RSV en niños disminuyó drásticamente durante el invierno de 2020, lo que se atribuyó a las estrictas medidas de salud pública adoptadas para controlar el COVID-19 (43). Asimismo, Olsen et al. informaron sobre una reducción del 98% en la actividad de la influenza en varios países, incluyendo Estados Unidos y Chile, lo que refuerza la idea de que las restricciones sociales y el comportamiento preventivo de la población no solo fueron eficaces para controlar el

COVID-19, sino que también ayudaron a prevenir brotes de influenza (44). Nolen et al. reportaron una significativa disminución en las hospitalizaciones por infecciones respiratorias en niños de áreas rurales en Alaska, vinculando este fenómeno a las restricciones de viaje y al distanciamiento social (45). Esto sugiere que la circulación de virus respiratorios se redujo considerablemente gracias a la disminución de las interacciones sociales y la exposición a estos patógenos. Además, un artículo reciente sobre la detección de virus respiratorios en Queensland, Australia, señala que, durante el período de restricciones estrictas, la prevalencia de virus respiratorios también mostró una notable disminución. Sin embargo, tras la relajación de las medidas, se observó un aumento en la detección de estos virus, lo que indica una reactivación de su circulación en la comunidad (46). Adicionalmente, Danino et al. indicaron que hubo una disminución en las enfermedades neumocócicas en niños durante la pandemia, sugiriendo que esta tendencia estaba asociada a la baja circulación de virus respiratorios que generalmente coexisten con el neumococo. (47). Estos hallazgos enfatizan la relación entre la implementación de medidas de mitigación y la prevalencia de infecciones respiratorias.

CAPITULO II. METODOLOGÍA

2.1. Diseño del estudio

La investigación tiene un alcance descriptivo, ya que se centró en analizar la prevalencia e incidencia de los virus respiratorios Influenza A, Influenza B y RSV (Virus Sincitial Respiratorio) en la ciudad de Arequipa durante el periodo de marzo a septiembre de 2023, con el fin de entender cómo se comportaron estos virus en ese periodo.

El tipo de investigación del estudio es no experimental y transversal, ya que no se manipularon variables, sino que se analizaron los datos tal como se presentaron, de manera observacional. El estudio se realizó en un único periodo de tiempo, lo que lo hace transversal, sin realizar un seguimiento continuo.

El diseño de la investigación consistió en comparar los datos obtenidos en 2023 con los históricos de años anteriores, con el fin de evaluar si la pandemia de COVID-19 afectó la circulación de estos virus respiratorios. De esta forma, se pudo observar si existieron cambios significativos en los patrones de circulación.

2.2. Población y muestra

Durante el periodo de marzo a septiembre de 2023, se tamizaron un total de 689 muestras para COVID-19 provenientes de los siguientes hospitales y centros de salud:

- Hospital III Goyeneche
- Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza
- Hospital Regional PNP Arequipa
- Centro de Salud Maritza Campos Díaz - Zamacola (centro de vigilancia centinela para influenza).

Estas muestras llegaron al Laboratorio Referencial Regional Arequipa para ser tamizadas para SARS-COV-2. Posteriormente, las muestras que resultaron negativas fueron almacenadas a -20°C . Se solicitó la autorización al laboratorio para trabajar con estas muestras almacenadas. De las 689 muestras tamizadas, 639 resultaron negativas a SARS-COV-2, y 398 muestras fueron seleccionadas para la parte experimental, ya que cumplían con los siguientes criterios de inclusión:

- Prueba molecular negativa para COVID-19.
- Sintomatología respiratoria (tos, dolor de garganta, fiebre, congestión nasal).

- Muestras almacenadas a -20°C .
- Volumen mínimo de 1000 μl .

Se excluyeron las muestras que no cumplían con los criterios de exclusión:

- Prueba molecular positiva para COVID-19.
- Pacientes asintomáticos.
- Muestras mal almacenadas o con volumen menor a 1000 μl .

2.3. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

2.3.1. Reactivos y kits

- **Kit de extracción: Patho Gene-spin™ DNA/RNA Extraction Kit** (Intron Biotechnology), que incluye:
 - Columnas de sílice para purificación de ácidos nucleicos.
 - Buffer de lisis.
 - Buffer de unión.
 - Buffer de lavado A.
 - Buffer de lavado B.
 - Buffer de elución.
- **Kit VIASURE Respiratory Viral Panel I**, que incluye:
 - Reactivo multiplex para Flu A, Flu B y RSV.
 - Reactivo multiplex para subtipos H1N1, H3N2, H5N1 y H7N9.
 - Reactivo de confirmación para H5N1 y H7N9.
 - Buffer de rehidratación.
 - Control positivo (cDNA sintético liofilizado).
 - Control negativo.
 - Agua libre de ARNasa/ADNasa.

Materiales

- Tubos de microcentrífuga de 1.5 mL.
- Tubos colectores de 2 mL.
- Tiras de 4 tubos de PCR de 0.1 mL.
- Tips con filtro libres de ARNasa/ADNasa (10 μL , 20 μL , 200 μL , 1000 μL).
- Etanol absoluto.

Equipos

- Termociclador en tiempo real (Rotor Gene Q - QIAGEN).
- Microcentrífuga.
- Vortex.
- Cabina de bioseguridad de flujo laminar.
- Cabina de PCR
- Micropipetas (rango: 0.5-20 μ L, 20-200 μ L, 100-1000 μ L).

2.3.2. Extracción de ácidos nucleicos

Para la extracción de ácidos nucleicos, se utilizó el kit de extracción mediante columnas de sílice Patho Gene-spin™ DNA/RNA Extraction Kit (Intron Biotechnology).

Antes de iniciar el proceso de extracción, las muestras seleccionadas fueron extraídas del almacenamiento a -20°C y descongeladas a temperatura ambiente. Este paso se realizó bajo condiciones controladas para evitar la degradación de los ácidos nucleicos.

Procedimiento:

- Se transfirió 150 μ l de la muestra de hisopado nasofaríngeos a un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml.
- Se agregó 150 μ l de agua libre de nucleasas a un tubo para control de contaminación durante la extracción.
- Lisis celular: se agregó 300 μ l de buffer de lisis a la muestra y al tubo control. La mezcla se homogeneizó vigorosamente utilizando vortex durante 15 segundos. Se incubó la mezcla a temperatura ambiente ($15-25^{\circ}\text{C}$) durante 10 minutos.
- Unión a la columna: se agregó 300 μ l de buffer de unión a la mezcla y se homogeneizó completamente con vortex.
- Se colocó una columna de centrifugación en un tubo colector de 2 ml. Luego se transfirió el lisado (mezcla) a la columna de centrifugación y se centrifugó a 13,000 rpm durante 1 minuto. El volumen máximo de carga para la columna era de 800 μ l, por lo cual se cargó la muestra en dos etapas. Se desechó la solución recolectada del paso anterior. La columna se colocó nuevamente en un tubo colector limpio de 2 ml.
- Lavado con Buffer A: se añadió 500 μ l de buffer de lavado A a la columna. Se centrifugó a 13,000 rpm durante 1 minuto. Se desechó la solución de lavado y se colocó nuevamente la columna en un tubo colector limpio de 2 ml.

- Lavado con Buffer B: se añadió 500 μ l de buffer de lavado B a la columna. Se centrifugó nuevamente a 13,000 rpm durante 1 minuto. Se desechó la solución de lavado y se colocó nuevamente la columna en el mismo tubo de colector limpio de 2 ml.
- Se realizó una centrifugación final a 13,000 rpm durante 1 minuto para asegurar que la membrana de la columna estuviera completamente seca.
- Elución del ARN: se colocó la columna en un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml limpio. Se añadió 40 μ l de buffer de elución directamente sobre la membrana de la columna. Se incubó a temperatura ambiente durante 1 minuto. Se centrifugó nuevamente a 13,000 rpm durante 1 minuto para recolectar el ARN eluido.
- El ARN eluido se almacenó temporalmente en refrigeración entre 2-8°C hasta ser utilizado para la siguiente etapa.

2.3.3. Preparación del master mix

- **Determinación de reacciones:** Se calculó el número de reacciones necesarias, incluyendo una reacción por cada muestra, un control positivo, un control negativo y un NTC (no template control) para cada corrida.
- **Rehidratación de reactivos:** Se rehidrataron los pocillos del kit VIASURE añadiendo 15 μ L de Buffer de Rehidratación (vial azul) en cada uno.
- Se traspaso la mezcla a los tubos en tira de 0.1 mL compatibles con el termociclador.
- Se añadieron 5 μ L del agua libre de ARNasa/ADNasa (vial violeta) a otro tubo (NTC).
- Se taparon los tubos y se trasladaron al área de siembra protegidos de la luz con papel aluminio y en cadena de frío.

2.3.4. Siembra del material genético

- La siembra se realizó en una cabina de PCR previamente desinfectada con alcohol al 70% y luz UV por 15 minutos.
- Se mezclaron suavemente los ARN extraídos utilizando micropipeta. Se añadieron 5 μ L de ARN extraído a cada tubo.
- Se agregaron 5 μ L del control positivo reconstituido (vial rojo) a un tubo.
- Se añadieron 5 μ L del control negativo (vial violeta) a otro tubo.
- Los tubos fueron sellados con tapas y brevemente centrifugados para garantizar que todo el contenido quedara en el fondo del pocillo.

2.3.5. Amplificación y detección por PCR en tiempo real

La amplificación y detección se llevaron a cabo utilizando un termociclador en tiempo real Rotor-Gene Q de la marca QIAGEN. Los parámetros del programa de PCR fueron los siguientes:10

Tabla 1. Programa de amplificación para termociclador en tiempo real.

Paso	Etapas	Ciclos	T°	Tiempo	Adquisición de Fluorescencia
1	Transcripción reversa	1	45 °C	15 min	No
2	Desnaturalización inicial	1	95 °C	2 min	No
	Desnaturalización		95 °C	10 seg	No
3	Hibridación, extensión y detección	45	60 °C	50 seg	Si

Canales de detección:

- **FAM (Green):** Influenza A, H1N1.
- **ROX (Orange):** Influenza B, H3N2, H7N9.
- **Cy5 (Red):** RSV, H7N9.
- **HEX/VIC/JOE(Yellow):** Control interno, H5N1.

2.3.6. Interpretación de resultados

Se estableció el valor de umbral (threshold) para cada canal de detección utilizando el software del termociclador Rotor-Gene. Este valor se configuró manualmente para cada canal de detección (FAM-Green, ROX-Orange, Cy5-Red y VIC- Yellow). Una vez establecido el threshold, se procedió con la validación de los controles y la lectura de las muestras.

Validación de controles

- El control NTC, no debe exhibir curvas sigmoidales de fluorescencia que crucen la línea de valor umbral en ningún canal de detección.

- El control positivo (CP) debe exhibir curvas sigmoidales de fluorescencia que crucen la línea de umbral en los primeros 40 ciclos de cada canal de detección.
- El control negativo (CN), no debe exhibir curvas sigmoidales de fluorescencia que crucen la línea de valor umbral en ningún canal de detección.
- El control de contaminación durante la extracción (CE), no debe exhibir curvas sigmoidales de fluorescencia que crucen la línea de valor umbral en ningún canal de detección.

Lectura de resultados

Luego de validar los controles, se procedió a la lectura e interpretación de las curvas de amplificación generadas por cada muestra. Este proceso se llevó a cabo utilizando el software del termociclador en tiempo real Rotor Gene Q, que permite identificar la presencia o ausencia de señal de amplificación en los canales correspondientes. La interpretación se realizó con base en los valores de Ct obtenidos. A continuación, se detalla la tabla de interpretación que fue utilizada para determinar el resultado de cada muestra:

Tabla 2. Interpretación de resultados para Influenza A, Influenza B y RSV.

Influenza A-FAM (Green):	Influenza B-ROX (Orange):	RSV-Cy5 (Red):	Control interno-VIC (Yellow):	Control negativo	Control Positivo	Interpretación
(+)	(-)	(-)	(+)/(-)	(-)	(+)	Positivo Influenza A
(-)	(+)	(-)	(+)/(-)	(-)	(+)	Positivo Influenza B
(-)	(-)	(+)	(+)/(-)	(-)	(+)	Positivo RSV
(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	Negativo
(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	Inválido
(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	Inválido
(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	Inválido

(+): presenta curva de amplificación sigmoïdal y CT<40

(-): no presenta curva de amplificación sigmoïdal y CT>40

Las muestras con ausencia de amplificación en el control interno se consideraron inválidas y se repitieron.

En caso de obtener un resultado positivo para Influenza A en la primera PCR, se procedió a realizar una segunda PCR específica para la subtipificación. Este paso adicional permitió

identificar los subtipos del virus, incluyendo (H1N1)pdm09, H3N2, H5N1 y H7N9. La detección de subtipos se llevó a cabo utilizando la mezcla de reacción correspondiente y empleando el mismo protocolo de amplificación. A continuación, se detalla la tabla de interpretación que fue utilizada para determinar el resultado de cada muestra:

Tabla 3. Tabla de interpretación de resultados para subtipos de Influenza A

(H1N1)pdm09 (FAM, Green)	H5N1 (HEX, Yellow)	H3N2 (ROX, Orange)	H7N9 (Cy5, Red)	Control Negativo	Control Positivo	Interpretación
(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	Positivo Influenza A (H1N1)pdm09
(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	Positivo Influenza A H5N1 Presuntivo*
(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	Positivo Influenza A (H3N2)
(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	Positivo Influenza A H7N9 Presuntivo*
(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	Positivos múltiples (confirmar H5N1/H7N9)**
(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	Inválido
(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	Inválido

Presuntivo*: La detección de H5N1 o H7N9 requiere confirmación adicional.

2.4. Procesamiento y análisis estadístico de los datos

El procesamiento de los datos incluyó el cálculo de frecuencias absolutas prevalencias, con el fin de determinar la prevalencia e incidencia de los virus respiratorios. Se calcularon la prevalencia y las tasas de incidencias de cada virus respiratorio, expresadas por cada 100 pacientes evaluados.

Para comparar las prevalencias y tasas de incidencias actuales con las de los años 2021 y 2022, se utilizó la prueba estadística de Chi-cuadrado (χ^2), lo que permitió identificar si existían diferencias significativas en la distribución de los virus respiratorios a lo largo de los tres años de estudio. Los análisis se realizaron bajo un nivel de confianza del 95% y 99%, lo que brindó una mayor robustez a los resultados obtenidos.

Los resultados fueron presentados en tablas simples y tablas cruzadas, que permitieron visualizar las prevalencias de los virus respiratorios por cada año de estudio. Además, se complementaron con gráficos de barras y gráficos de tendencias, los cuales ayudaron a mostrar la evolución temporal de las prevalencias e incidencias de los virus respiratorios. El procesamiento y análisis de los datos se llevó a cabo utilizando los programas IBM-SPSS versión 26 y Origin versión 2021.



CAPITULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el presente estudio se presentan los resultados obtenidos de pacientes con síntomas respiratorios y prueba negativa a SARS-CoV-2 en hospitales de Arequipa durante el periodo de marzo a septiembre del año 2023. El análisis se centró en la prevalencia e incidencia de virus respiratorios distintos al SARS-CoV-2, con el objetivo de evaluar la circulación de estos virus en un contexto post-pandemia.

Durante este periodo, se analizó un total de 393 muestras de pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, de las cuales el 71% resultaron negativas a virus respiratorios, mientras que el 29% fueron positivas. Los resultados obtenidos en 2023 fueron comparados con los datos históricos disponibles de los años 2021 y 2022, con el fin de observar las variaciones en la circulación de estos virus tras las intervenciones sanitarias implementadas durante la pandemia.

A continuación, se presentan los resultados detallados del análisis de la prevalencia e incidencia de los virus respiratorios en el periodo de marzo a septiembre de 2023, con un enfoque comparativo con los años 2021 y 2022. Los hallazgos se muestran a través de las distribuciones semanales y mensuales de los casos, destacando las variaciones en la circulación viral en los tres años evaluados. Las tablas y figuras a continuación proporcionan una visión detallada de la distribución de los virus respiratorios y la comparación entre los años, permitiendo analizar las tendencias y patrones de circulación a lo largo del tiempo.

3.1. Análisis de muestras de hisopados nasofaríngeos de pacientes, con sintomatología respiratoria y resultado negativo a SARS-CoV-2.

En esta sección se presentan los resultados del análisis de muestras de hisopados nasofaríngeos obtenidas de pacientes con sintomatología respiratoria que resultaron negativas para SARS-CoV-2. El objetivo de este análisis fue identificar la presencia de otros virus respiratorios mediante un panel molecular, contribuyendo así a la vigilancia epidemiológica y mejorando el diagnóstico diferencial de infecciones respiratorias en la región. Este enfoque es particularmente importante en el contexto de la pandemia de COVID-19, ya que ayuda a comprender mejor la circulación de otros virus respiratorios en la población.

Tabla 4. Distribución de resultados en el análisis de muestras de hisopados nasofaríngeos de pacientes, con sintomatología respiratoria y resultado negativo a SARS-CoV-2.

Resultado	Número de muestras	
	Nº	%
Negativo	279	70.1
Positivo	114	28.6
Invalido	5	1.3
Total	398	100.0

La Tabla 4 presenta los resultados obtenidos tras el análisis de 398 muestras de hisopados nasofaríngeos de pacientes con síntomas respiratorios y resultados negativos a SARS-CoV-2. De estas, el 70.0% (279 muestras) resultaron negativas para los virus respiratorios detectables en el panel. Por otro lado, el 28.6% (114 muestras) fueron positivas, indicando la presencia de al menos uno de los virus respiratorios detectados por el panel molecular. Finalmente, el 1.3% (5 muestras) obtuvieron resultados inválidos y fueron descartadas debido a la falta de amplificación del control interno, lo que usualmente indica la ausencia de material genético en la muestra.

Este hallazgo podría estar relacionado con el proceso de almacenamiento, ya que las muestras fueron conservadas a -20°C y posteriormente descongeladas antes de su procesamiento. Este procedimiento pudo haber afectado la integridad del material genético, influyendo en la obtención de resultados no válidos.

El análisis destaca una alta proporción de resultados negativos, pero también resalta una cantidad considerable de virus respiratorios detectables, lo que subraya la importancia de continuar monitoreando estos pacientes para mejorar el diagnóstico y facilitar una adecuada toma de decisiones clínicas.

3.2. Prevalencia de virus respiratorios

El análisis de prevalencia de virus respiratorios en pacientes con sintomatología respiratoria y resultado negativo para SARS-CoV-2 permitió identificar la presencia de distintos patógenos en la población estudiada. A continuación, se presentan los hallazgos obtenidos durante el periodo de marzo a septiembre de 2023 en hospitales de Arequipa.

Tabla 5. Prevalencia de virus respiratorios en pacientes con sintomatología respiratoria y resultado negativo para SARS-CoV-2, de los principales hospitales de Arequipa desde marzo a septiembre del año 2023.

Resultado de virus respiratorios	Frecuencia	Prevalencia
	N°	%
Negativo	279	71
Positivo	114	29
Total	393	100.0

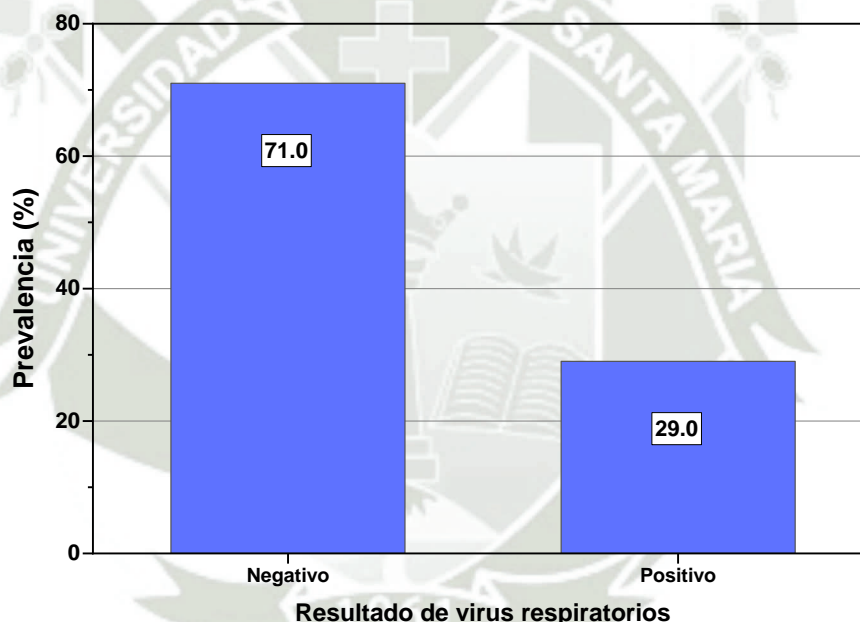


Figura 1. Prevalencias según resultado de virus respiratorios en pacientes con sintomatología respiratoria y resultado negativo a SARS-CoV-2, de los principales hospitales de Arequipa desde marzo a septiembre del año 2023.

La Tabla 5 y la Figura 1 muestran la distribución de los resultados obtenidos en 393 muestras de pacientes con síntomas respiratorios y prueba negativa para SARS-CoV-2. Se observó que el 29.0% de las muestras fueron positivas para al menos un virus respiratorio, mientras que el 71.0% resultaron negativas, indicando que en la mayoría de los casos no se detectó la presencia de virus respiratorios mediante el panel molecular utilizado.

En términos generales, se analizaron 393 muestras durante el periodo de estudio, de las cuales 114 (29.0%) fueron positivas para algún virus respiratorio y 279 (71.0%) resultaron

negativas. Esto sugiere que aproximadamente tres de cada diez pacientes con síntomas respiratorios, que inicialmente fueron descartados para COVID-19, presentaban infección por otro virus respiratorio. Este hallazgo es relevante, ya que demuestra la coexistencia de otros agentes virales en pacientes sintomáticos y destaca la importancia de ampliar la vigilancia epidemiológica más allá de SARS-CoV-2.

Este resultado también resalta la posibilidad de que otros agentes etiológicos, no incluidos en el panel de detección, estén involucrados en los cuadros clínicos observados. Además, subraya la necesidad de ampliar las estrategias de diagnóstico para incluir otros patógenos respiratorios de relevancia clínica y epidemiológica.

Tabla 6. Prevalencia de virus respiratorios en pacientes con síntomas respiratorios y resultado negativo para SARS-CoV-2 (marzo a septiembre del año 2023).

Virus respiratorio	Frecuencia	Prevalencia
	Nº	%
Influenza A	76	66.7
Influenza B	20	17.5
RSV	18	15.8
Total	114	100.0

La Tabla 6 presenta la prevalencia de los virus respiratorios identificados en pacientes con síntomas respiratorios y resultado negativo para SARS-CoV-2 en hospitales de Arequipa, durante el periodo de marzo a septiembre de 2023. Se observó que Influenza A fue el virus respiratorio más prevalente, con un total de 76 casos (66.7%), seguido por Influenza B con 20 casos (17.5%) y RSV con 18 casos (15.8%). En total, se identificaron 114 casos positivos a virus respiratorios distintos a SARS-CoV-2, lo que representa el 29% del total de muestras analizadas en este estudio.

Este patrón de prevalencia indica que, en 2023, la circulación de Influenza A fue dominante en comparación con los otros virus respiratorios, seguido de cerca por Influenza B, mientras que el RSV tuvo una presencia menor. Este resultado resalta la importancia de estos virus respiratorios en el diagnóstico diferencial de infecciones respiratorias en pacientes que no fueron positivos a SARS-CoV-2.

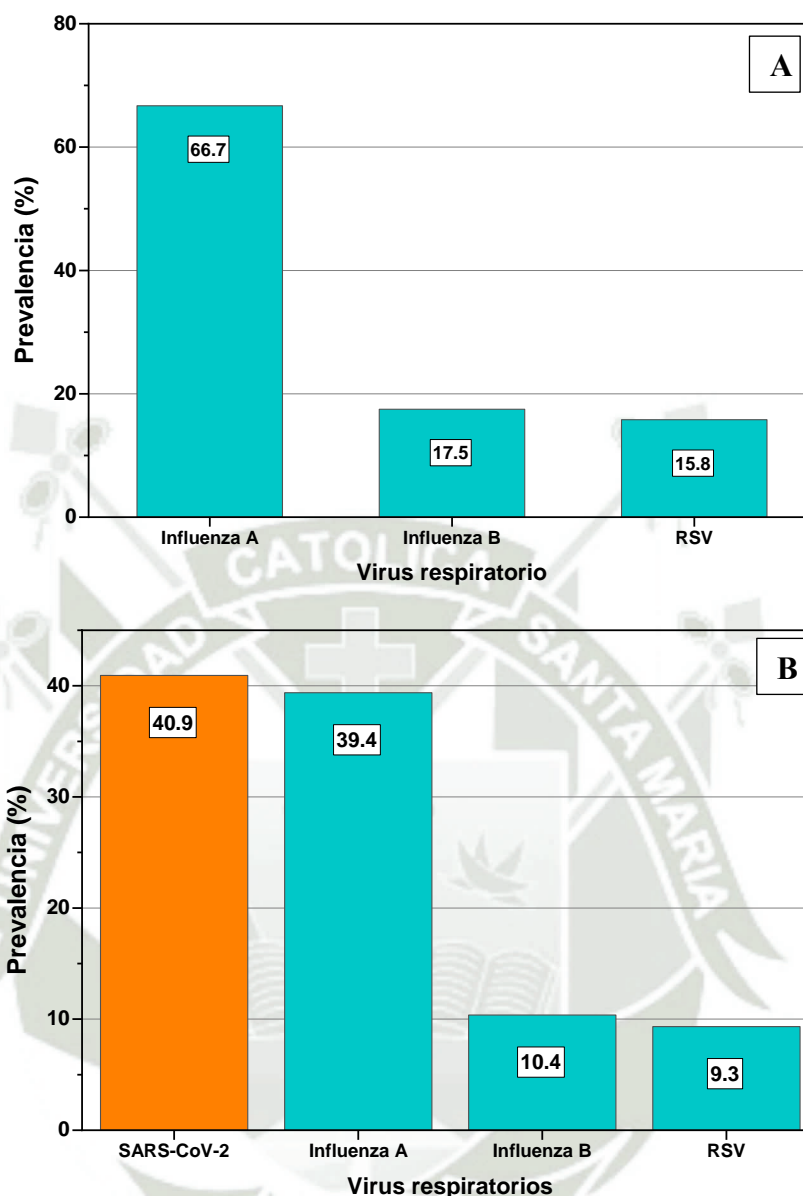


Figura 2. Prevalencias de virus respiratorios determinados mediante hisopados nasofaríngeos de pacientes, con presencia de síntomas respiratorios con resultado negativo a SARS-CoV-2, desde marzo a septiembre del año 2023.

La Figura 2 muestra dos representaciones gráficas de la prevalencia de virus respiratorios en pacientes con resultado negativo para SARS-CoV-2 durante el periodo de marzo a septiembre de 2023: A) En la parte A de la figura, se observa la prevalencia de los tres virus respiratorios más comunes: Influenza A, Influenza B, y RSV, en pacientes con síntomas respiratorios. Influenza A es el virus más prevalente, representando el 66.7% de los casos positivos, seguida por Influenza B con 17.5% y RSV con 15.8%. B) En la parte B de la figura, se incluyen los casos de SARS-CoV-2 junto con los virus respiratorios mencionados anteriormente. En este gráfico, SARS-CoV-2 es el virus que presenta la mayor prevalencia,

con un 40.9% de los casos. Le sigue Influenza A, que tiene una prevalencia del 39.4%, destacando la circulación activa de ambos virus en el periodo estudiado.

Este gráfico resalta las fluctuaciones en la prevalencia de los virus respiratorios, destacando que SARS-CoV-2 fue el virus con mayor prevalencia global, pero con una significativa presencia de Influenza A durante el periodo de estudio.

Tabla 7. Prevalencia de subtipos de Influenza A y linajes de Influenza B determinados mediante hisopados nasofaríngeos de pacientes, con presencia de síntomas respiratorios y resultado negativo a SARS-CoV-2, desde marzo a septiembre del año 2023.

Influenza	Subtipo/Linaje	Frecuencia	Prevalencia
		Nº	%
Influenza A	Subtipo A/H1N1	76	100.0
	Subtipo A/H3N2	0	0.0
Influenza B	Linaje Victoria	20	100.0
	Linaje Yamagata	0	0.0

La Tabla 7 presenta la prevalencia de los subtipos de Influenza A y linajes de Influenza B en pacientes con síntomas respiratorios y resultado negativo para SARS-CoV-2 en hospitales de Arequipa durante el periodo de marzo a septiembre de 2023.

En el caso de Influenza A, se observó que 100% de los casos correspondieron al subtipo A/H1N1, con 76 casos detectados. No se reportaron casos de A/H3N2 durante este periodo, lo que indica que el subtipo A/H1N1 fue el único presente en la población estudiada. En cuanto a Influenza B, se observó que todos los 20 casos (100%) correspondieron al linaje Victoria, sin presencia del linaje Yamagata en las muestras analizadas. Estos resultados destacan la prevalencia predominante de A/H1N1 para Influenza A y el linaje Victoria para Influenza B, con la ausencia de otros subtipos o linajes de estos virus durante el periodo evaluado en 2023.

3.3. Prevalencia de virus respiratorios: resultados por mes y semana epidemiológica

El período de estudio abarcó desde marzo hasta septiembre del año 2023, durante el cual se analizaron muestras de pacientes con síntomas respiratorios y resultado negativo para SARS-CoV-2. A continuación, se presenta la distribución mensual de los resultados obtenidos,

permitiendo un análisis detallado de la variación temporal en la prevalencia de infecciones respiratorias.

Distribución mensual de los casos positivos y negativos

Tabla 8. Prevalencia de virus respiratorios en pacientes con síntomas respiratorios y resultado negativo a SARS-CoV-2 en hospitales de Arequipa (marzo - septiembre 2023).

Mes	Resultado de virus respiratorios				Total	
	Negativo		Positivo			
	N°	%	N°	%	N°	%
Marzo	123	31.3	32	8.1	155	39.4
Abril	35	8.9	34	8.7	69	17.6
Mayo	40	10.2	12	3.1	52	13.2
Junio	22	5.6	6	1.5	28	7.1
Julio	28	7.1	11	2.8	39	9.9
Agosto	18	4.6	10	2.5	28	7.1
Septiembre	13	3.3	9	2.3	22	5.6
Total	279	71.0	114	29.0	393	100.0
	(*) $X^2c= 22.83$		$p= 0.001$ ($p < 0.01$)			

La Tabla 8 muestra la prevalencia mensual de resultados de virus respiratorios en pacientes con sintomatología respiratoria y prueba negativa para SARS-CoV-2. Se observa que la mayor cantidad de casos positivos se registró en abril, con un 8.7% del total de muestras analizadas (34 casos positivos de 69 totales). Le sigue marzo, con un 8.1% (32 casos positivos de 155), lo que indica que durante los primeros meses de otoño se observó un mayor número de infecciones por virus respiratorios. En contraste, la menor prevalencia de casos positivos se registró en junio, con solo un 1.5% del total de muestras analizadas. Durante los meses siguientes, la proporción de infecciones respiratorias se mantuvo baja, aunque en septiembre se observó un ligero aumento en la circulación viral.

El análisis estadístico mediante la prueba de Chi-cuadrado ($X^2c = 22.83$, $p < 0.01$) indica que la variación de los casos positivos a lo largo de los meses es altamente significativa. Este resultado sugiere que la incidencia de infecciones respiratorias en pacientes con síntomas

negativos para SARS-CoV-2 no se distribuye uniformemente en el tiempo, sino que está influenciada por factores estacionales y dinámicas epidemiológicas propias de cada virus.

Distribución de casos según semana epidemiológica

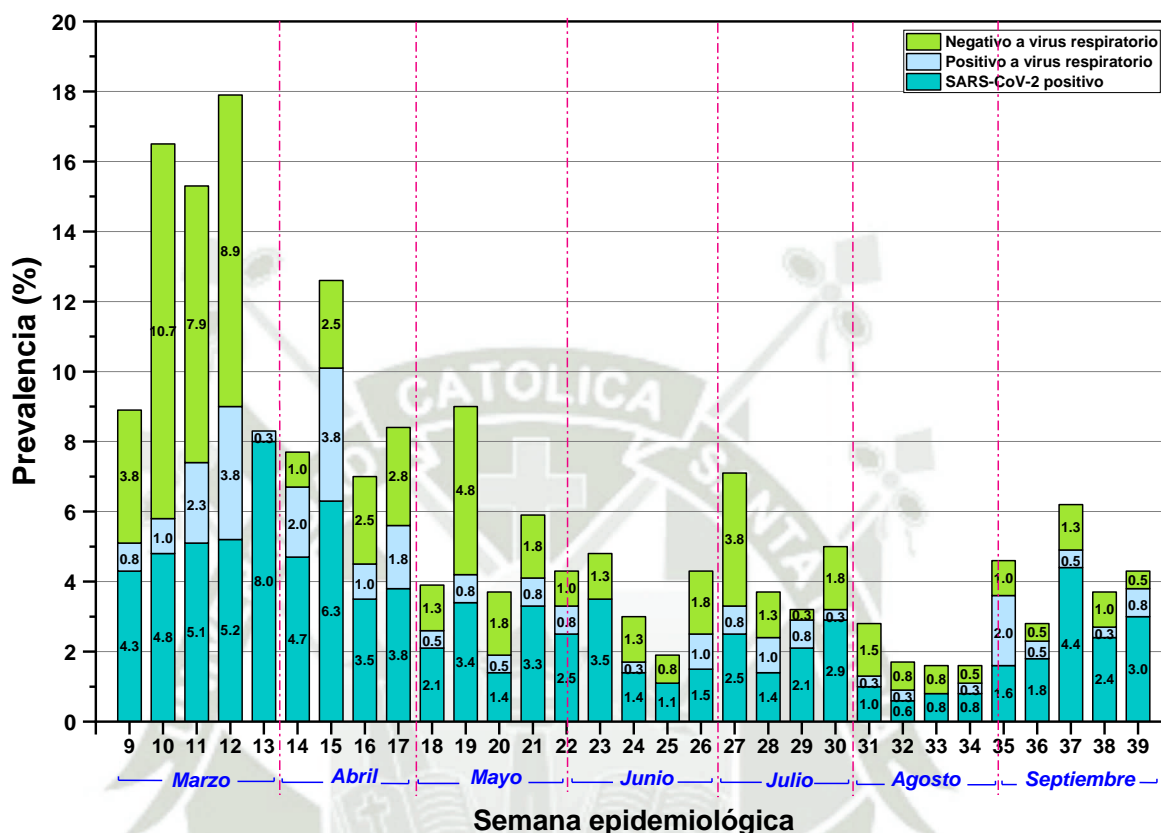


Figura 3. Prevalencia de casos positivos y negativos a virus respiratorios, junto con los casos positivos a SARS-CoV-2 según semanas epidemiológicas del año 2023.

La Figura 3 ilustra la distribución de los casos positivos y negativos a virus respiratorios por semana epidemiológica, junto con los casos positivos a SARS-CoV-2, permitiendo visualizar la evolución de la circulación viral a lo largo del período de estudio.

Se observa que la mayor prevalencia de infecciones ocurrió en la semana epidemiológica 15 (abril), con un 10.1% del total de casos, de los cuales el 6.3% correspondió a SARS-CoV-2 y el 3.8% a otros virus respiratorios. Un segundo pico notable se registró en la semana 12 (marzo), con un 9% de casos totales (5.2% SARS-CoV-2 y 3.8% otros virus respiratorios).

A lo largo del período analizado, la mayoría de los casos fueron negativos a virus respiratorios, con una disminución progresiva en los meses posteriores al pico de abril. Durante junio y agosto, las detecciones de virus respiratorios fueron bajas, mientras que en

septiembre se evidenció un ligero incremento, lo que sugiere una posible reactivación de la circulación viral.

Estos hallazgos coinciden con la tendencia estacional de los virus respiratorios, los cuales suelen presentar un aumento en los meses de transición climática debido a variaciones en la temperatura y la humedad ambiental, que pueden favorecer su transmisión. En términos generales, los resultados refuerzan la importancia de la vigilancia epidemiológica continua para detectar y caracterizar la circulación de virus respiratorios más allá de SARS-CoV-2. Esto es crucial para la implementación de estrategias de control y prevención, como campañas de vacunación estacional y medidas de mitigación en la población más vulnerable.

Distribución mensual de virus respiratorios

Durante el periodo de estudio, se analizaron muestras de pacientes con sintomatología respiratoria y resultado negativo para SARS-CoV-2, permitiendo la identificación de otros virus respiratorios. A continuación, se presenta la distribución mensual de los casos positivos según el tipo de virus identificado.

Tabla 9. Prevalencia de virus respiratorios determinados mediante hisopados nasofaríngeos de pacientes, con presencia de síntomas respiratorios y resultado negativo a SARS-CoV-2, desde marzo a septiembre del año 2023.

Mes	Virus respiratorio											
	Influenza A						Influenza B		RSV		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%		
Marzo	31	27.2	0	0.0	1	0.9	32	28.1				
Abril	33	28.9	1	0.9	0	0.0	34	29.8				
Mayo	10	8.8	2	1.8	0	0.0	12	10.5				
Junio	2	1.8	0	0.0	4	3.5	6	5.3				
Julio	0	0.0	0	0.0	11	9.6	11	9.6				
Agosto	0	0.0	8	7.0	2	1.8	10	8.8				
Septiembre	0	0.0	9	7.9	0	0.0	9	7.9				
Total	76	66.7	20	17.5	18	15.8	114	100.0				
	(*) $X^2c= 171.73$				$p= 0.000... (p < 0.01)$							

La Tabla 9 muestra la prevalencia de virus respiratorios en pacientes con sintomatología respiratoria y resultado negativo para SARS-CoV-2 en hospitales de Arequipa entre marzo y septiembre de 2023. Se observa que Influenza A fue el virus predominante con 76 casos, representando el 66.7% del total de casos, con el mayor número de infecciones en abril (28.9%) y marzo (27.2%). En cuanto a Influenza B, los casos fueron menos frecuentes, 20 casos (17.5%), con un incremento hacia el final del periodo de estudio, alcanzando su máxima prevalencia en septiembre (7.9%) y agosto (7.0%). Por otro lado, el virus sincitial respiratorio (RSV) representó el 15.8% de los casos con 18 casos, registrando su mayor prevalencia en julio (9.6%) y junio (3.5%).

El análisis estadístico mediante la prueba de Chi-cuadrado ($X^2c = 171.73$, $p < 0.01$) indica una asociación altamente significativa entre los meses y la distribución de los diferentes virus respiratorios, lo que sugiere que la circulación de estos virus varía estacionalmente.

Distribución de virus respiratorios por semana epidemiológica

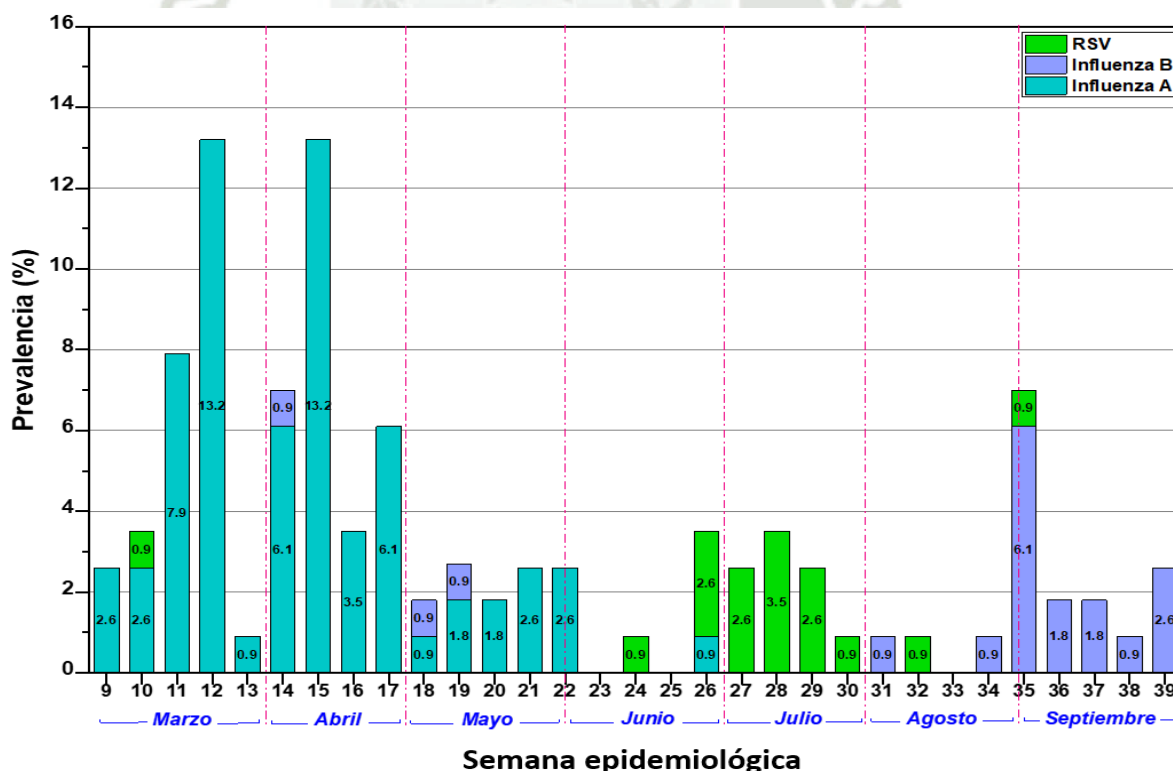


Figura 4. Prevalencia de casos de tipos de virus respiratorios según semanas epidemiológicas del año 2023.

La Figura 4 muestra la distribución de los casos de Influenza A, Influenza B y RSV por semana epidemiológica, excluyendo los casos de SARS-CoV-2. Se observa que Influenza A presentó su mayor prevalencia (13.2%) en las semanas epidemiológicas 12 (marzo) y 15 (abril), coincidiendo con los picos de casos reportados en la Tabla 9.

Influenza B tuvo su mayor incidencia en la semana epidemiológica 35 (finales de agosto y principios de septiembre), con un 6.1% del total de casos, mientras que RSV presentó su punto máximo en la semana 28 (julio), con una prevalencia del 3.5%. Estos hallazgos indican que, mientras que Influenza A predominó en los meses de otoño, Influenza B y RSV tuvieron una mayor circulación en los meses de invierno y a finales del periodo de estudio.

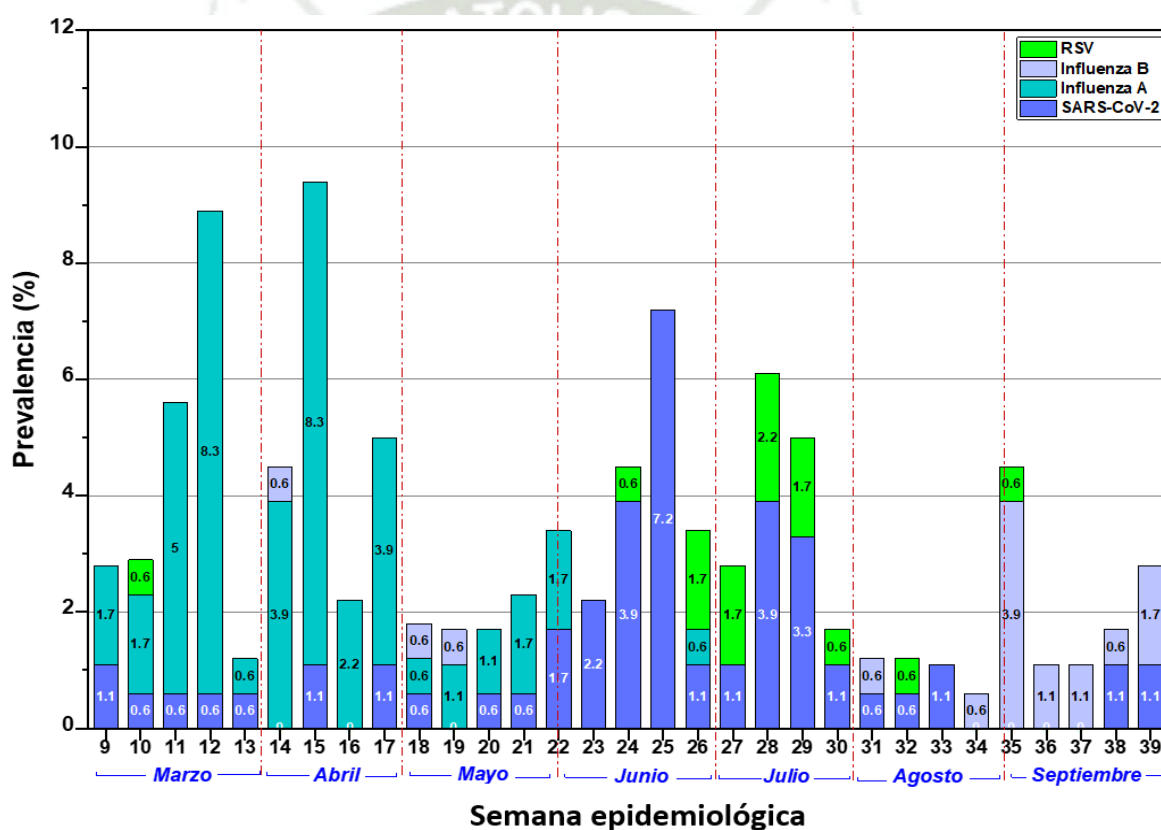


Figura 5. Prevalencia de casos de tipos de virus respiratorios y casos positivos a SARS-CoV-2 según semanas epidemiológicas del año 2023.

La Figura 5 presenta la evolución de la circulación de virus respiratorios junto con SARS-CoV-2 a lo largo del periodo de estudio. Se observa que la mayor prevalencia de infecciones respiratorias ocurrió en la semana epidemiológica 15 (abril), con un 9.4% del total de casos, de los cuales el 8.3% correspondió a Influenza A y el 1.1% a SARS-CoV-2.

Un segundo pico significativo se presentó en la semana 28 (julio), con un 6.1% de los casos, donde RSV representó el 2.2% y SARS-CoV-2 el 3.9%, lo que indica un aumento en la

circulación de este último virus durante el invierno. En la semana 25 (junio), SARS-CoV-2 fue el único virus detectado, alcanzando un 7.2% de los casos, lo que sugiere que su patrón de circulación puede diferir del de otros virus respiratorios. Finalmente, en la semana 35 (finales de agosto y principios de septiembre), Influenza B alcanzó su mayor prevalencia (3.9%), acompañada de un 0.6% de RSV.

Estos patrones reflejan la estacionalidad de los virus respiratorios, con un predominio de Influenza A en otoño, RSV en invierno e Influenza B a finales del invierno e inicios de la primavera. La disminución progresiva de casos hacia el final del periodo de estudio sugiere una menor circulación viral en los meses más cálidos, lo que coincide con tendencias epidemiológicas reportadas en estudios previos.

Estos hallazgos refuerzan la importancia de la vigilancia epidemiológica para anticipar periodos de mayor circulación viral y orientar estrategias de prevención, como la vacunación estacional y la implementación de medidas de control específicas según el virus predominante en cada estación.

3.4. Comparación de la prevalencia e incidencia de virus respiratorios de los años 2021, 2022 y 2023.

En esta sección se presenta un análisis comparativo de la prevalencia e incidencia de virus respiratorios en pacientes de Arequipa durante los años 2021, 2022 y 2023. Estos tres años son especialmente relevantes debido a las variaciones en las condiciones epidemiológicas y las políticas de salud pública derivadas de la pandemia de COVID-19. En 2021, las estrictas medidas sanitarias, como las cuarentenas y el distanciamiento social, lograron reducir significativamente la circulación de virus respiratorios. En 2022, con la flexibilización de las restricciones, se observó un aumento gradual de la prevalencia, y en 2023, esta aumentó notablemente, acercándose a los niveles prepandémicos.

Este análisis proporciona información clave para comprender el impacto residual de la pandemia en la circulación de otros virus respiratorios y ofrece una base de comparación para estudios futuros sobre enfermedades respiratorias en un contexto post-pandemia. Los resultados detallados en las siguientes tablas y figuras muestran cómo ha cambiado la prevalencia de casos positivos de virus respiratorios, permitiendo evaluar la efectividad de las estrategias de control implementadas.

Tabla 10. Prevalencia y comparación del resultado de virus respiratorios de los años 2021, 2022 y 2023.

Virus Respiratorios	Año					
	2021		2022		2023	
	N°	%	N°	%	N°	%
Negativo	2976	99.2	93	82.3	279	71.0
Positivo	24	0.8	20	17.7	114	29.0
Total	3000	100.0	113	100.0	393	100.0

(*) $X^2c= 689.26$ $p= 0.000...$ ($p < 0.01$)

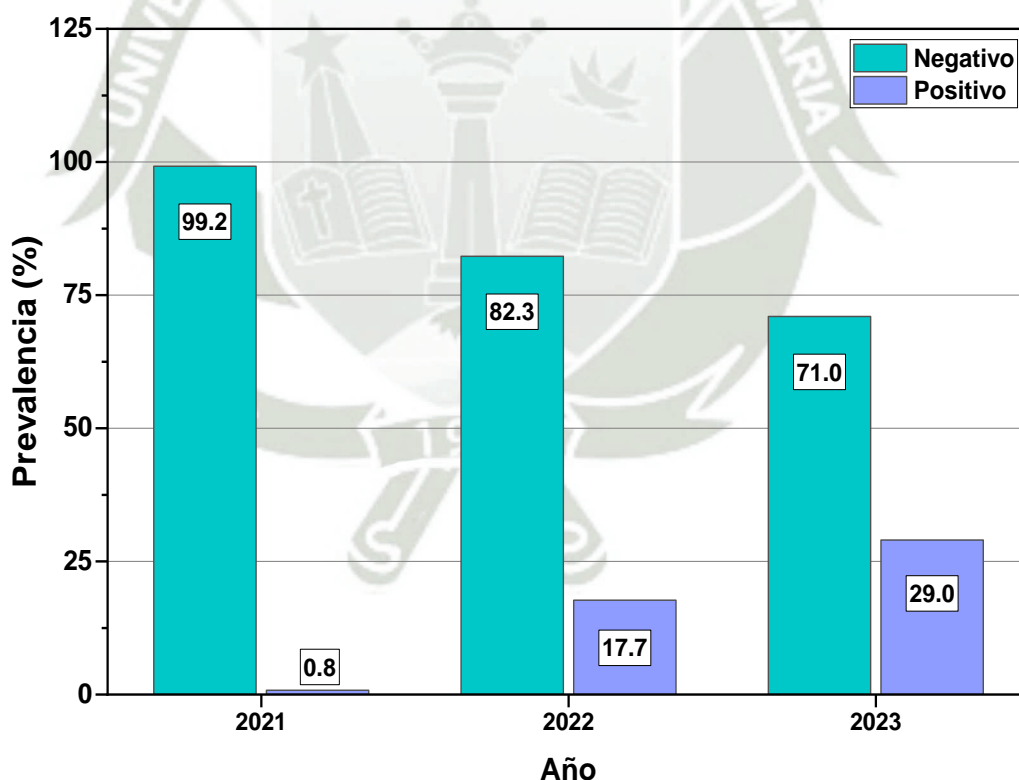


Figura 6. Resultado de virus respiratorios según años de evaluación 2021, 2022 y 2023.

La Tabla 10 y la Figura 6 muestran la prevalencia de casos positivos de virus respiratorios en los tres años evaluados. En 2021, se reportó una prevalencia extremadamente baja de solo un 0.8%, con 24 casos positivos de un total de 3000 muestras procesadas, reflejando el

impacto de las estrictas medidas de control implementadas debido a la pandemia de COVID-19. En 2022, aunque las medidas de control empezaron a relajarse, la prevalencia aún se mantuvo baja, alcanzando un 17.7% (20 de 113 muestras), lo que indica un leve aumento en los casos positivos, pero sin llegar a niveles prepandémicos. Sin embargo, en 2023, la prevalencia aumentó considerablemente a un 29.0%, con 114 casos positivos de un total de 393 muestras, sugiriendo un retorno a niveles más cercanos a la circulación viral habitual, previo a la pandemia.

El valor del estadístico de Chi-cuadrado ($X^2_c = 689.26$) indica una diferencia altamente significativa entre los tres años ($p < 0.01$), lo que nos permite concluir con un 99% de confianza que la prevalencia de casos positivos de virus respiratorios ha aumentado de manera notable, especialmente entre 2022 y 2023, y que las medidas sanitarias implementadas en 2021 tuvieron un impacto considerable en la reducción de la circulación viral.

Tabla 11. Comparación de la prevalencia de virus respiratorios de los años 2021, 2022 y 2023.

Virus Respiratorio	Año						X ²	p
	2021		2022		2023			
	N°	Prevalencia (%)	N°	Prevalencia (%)	N°	Prevalencia (%)		
Influenza A	1	1.0	19	19.8	76	79.2	95.81	0.000... (p<0.01)
Influenza B	0	0.0	0	0.0	20	100.0	-	-
RSV	23	54.8	1	2.4	18	42.9	19.00	0.000... (p<0.01)

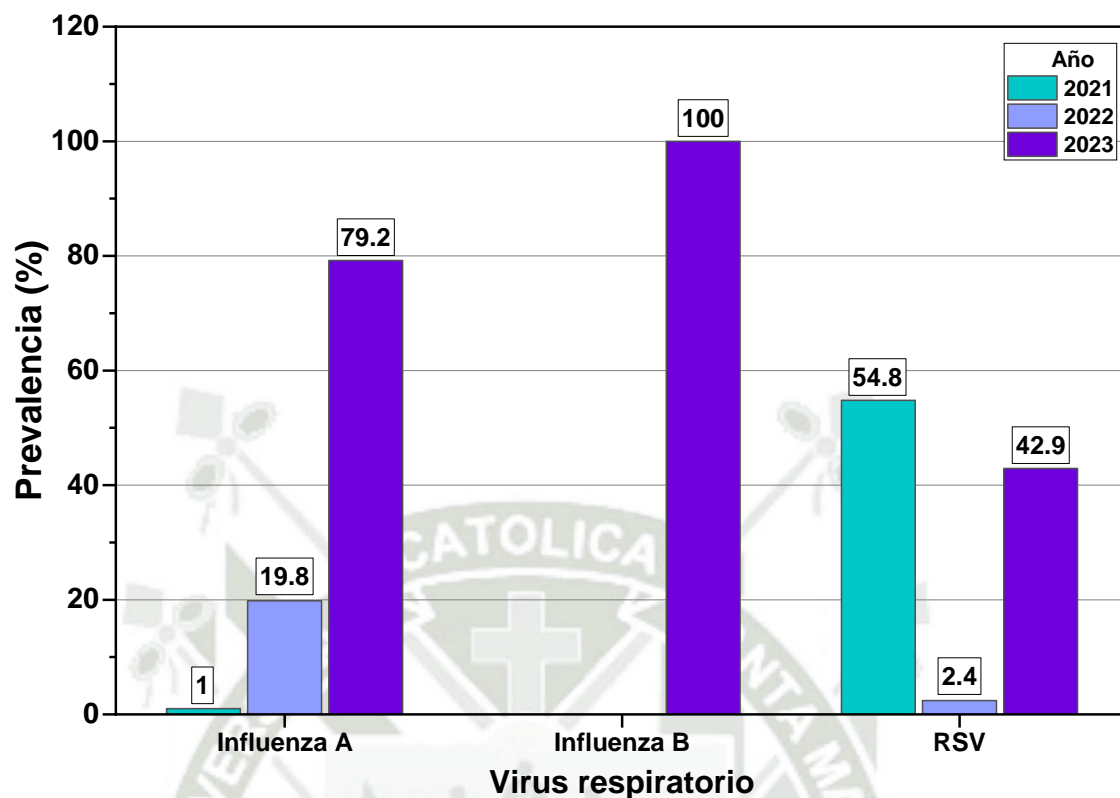


Figura 7. Prevalencia de virus respiratorios según años de evaluación 2021, 2022 y 2023.

La Tabla 11 y la Figura 7 muestran la prevalencia de diferentes virus respiratorios en los tres años evaluados. Para Influenza A, se observa un aumento significativo en su prevalencia, pasando de un 1.0% en 2021 a un 79.2% en 2023. Este incremento es notable, lo que podría reflejar una reactivación de la circulación de este virus después de los estrictos controles en 2021. El valor del Chi-cuadrado ($X^2 = 95.81$) indica que las diferencias en la prevalencia de Influenza A entre los tres años son altamente significativas ($p < 0.01$).

En cuanto a Influenza B, no se detectaron casos en 2021 ni en 2022, pero en 2023 se presentó una prevalencia del 100%, lo que sugiere un resurgimiento súbito de este virus en ese año, sin casos registrados en los años anteriores.

Por otro lado, el RSV tuvo su mayor prevalencia en 2021, con un 54.8%, y una prevalencia menor en 2023 (42.9%). La prueba de Chi-cuadrado ($X^2 = 19.00$) también muestra diferencias altamente significativas ($p < 0.01$) en la prevalencia de RSV entre los años analizados.

Tabla 12. Comparación de la incidencia de virus respiratorios de los años 2021, 2022 y 2023.

Virus Respiratorio	Año						X ²	p
	2021		2022		2023			
	N°	Incidencia (%)	N°	Incidencia (%)	N°	Incidencia (%)		
Influenza A	1	1.3	18	23.7	57	75.0	65.08	0.000... (p<0.01)
Influenza B	0	0.0	0	0.0	20	100.0	-	-
RSV	22	56.4	1	0.0	17	43.6	18.05	0.000... (p<0.01)

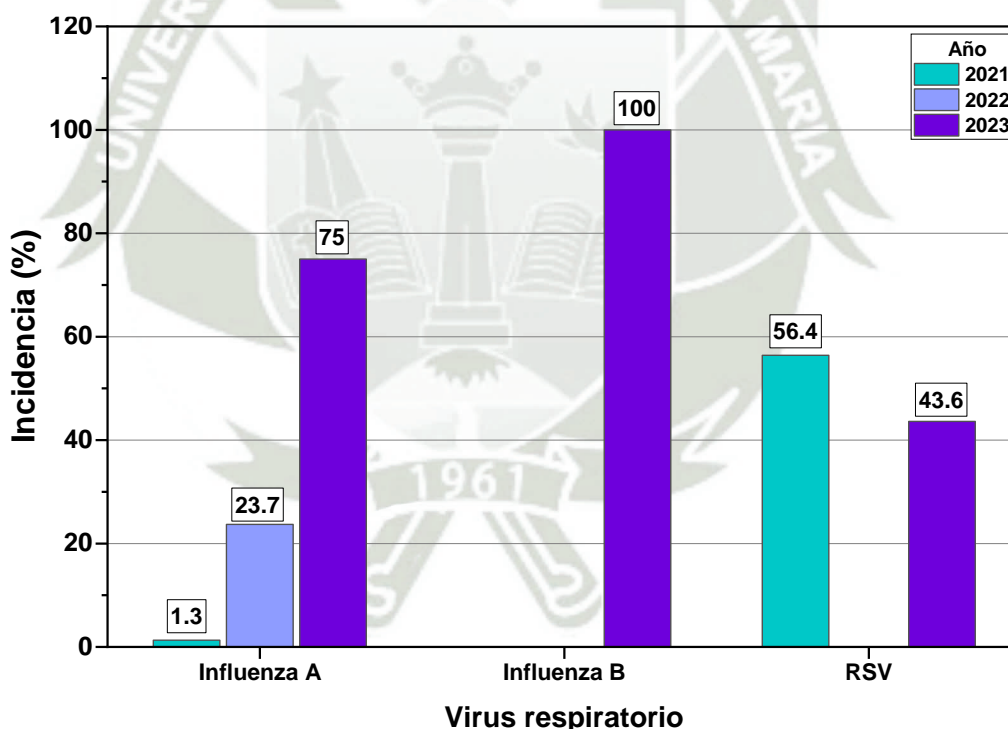


Figura 8. Incidencia de virus respiratorios según años de evaluación 2021, 2022 y 2023.

La Tabla 12 y la Figura 8 presentan las incidencias de virus respiratorios en los años 2021, 2022 y 2023. En Influenza A, se observa un aumento drástico en la incidencia, pasando del 1.3% en 2021 al 75.0% en 2023. El valor de Chi-cuadrado ($X^2 = 65.08$) indica que las diferencias en la incidencia de Influenza A entre los tres años son altamente significativas ($p < 0.01$), sugiriendo un aumento considerable de casos en 2023.

Para Influenza B, no se detectaron casos en 2021 ni en 2022, pero en 2023 la incidencia fue del 100%, lo que podría señalar un resurgimiento de este virus en ese año.

En cuanto a RSV, la mayor incidencia de casos se presentó en 2021, con un 56.4%, y disminuyó considerablemente en 2022 (0%) y 2023 (43.6%). La prueba de Chi-cuadrado ($X^2 = 18.05$) también muestra diferencias altamente significativas ($p < 0.01$) en la incidencia de RSV entre los años evaluados, lo que refleja un comportamiento fluctuante de este virus en los tres años.

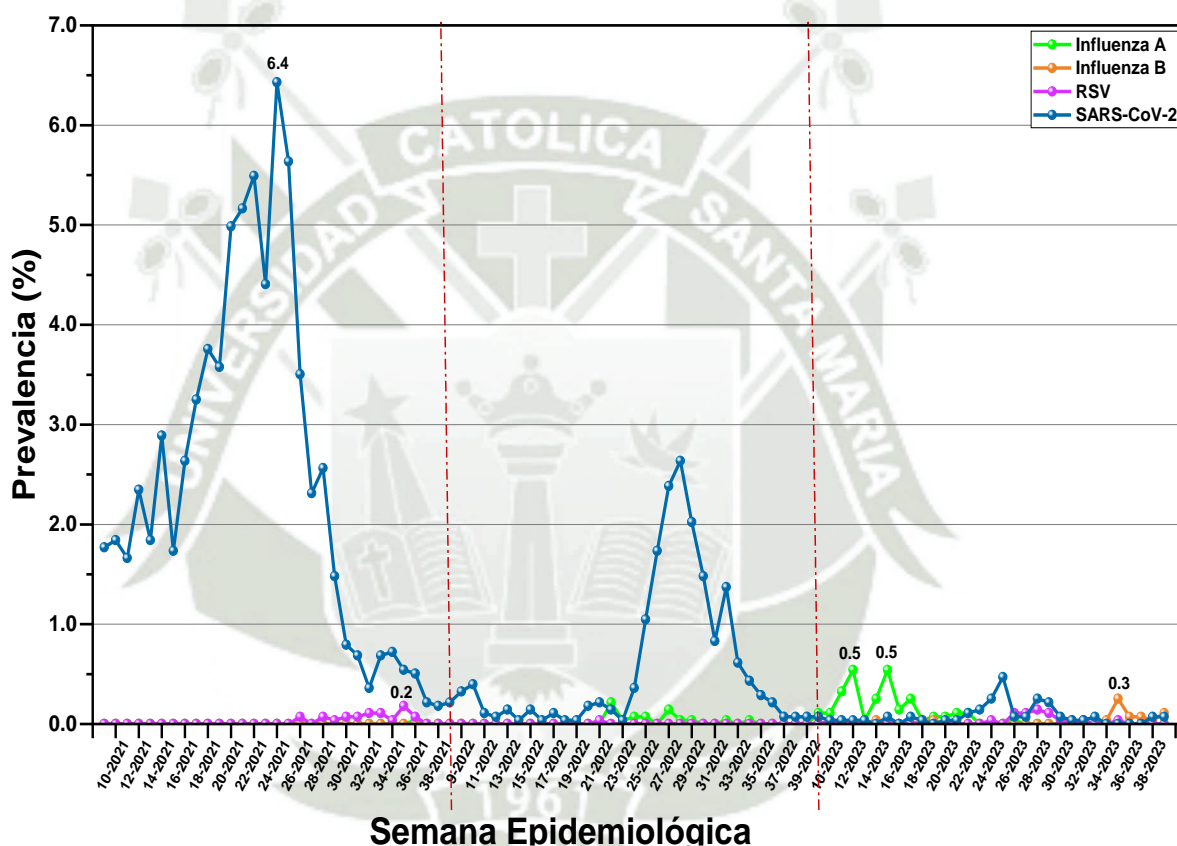


Figura 9. Prevalencia de virus respiratorios incluyendo SARS-CoV-2, según semana epidemiológica de los años 2021, 2022 y 2023.

La Figura 9 ilustra la prevalencia semanal de los virus respiratorios en Arequipa durante los años 2021, 2022 y 2023. En 2021, el SARS-CoV-2 alcanzó su mayor prevalencia en la semana 24 con un 6.4%, lo que refleja el pico de la pandemia. En ese mismo año, el RSV presentó su mayor prevalencia en la semana 35, con un 0.2%. En 2022, el SARS-CoV-2 mostró un aumento en prevalencia desde la semana 24, alcanzando su pico en la semana 27, y luego disminuyó, manteniéndose bajo a partir de la semana 35. Durante este año, Influenza A tuvo un aumento significativo entre las semanas 22 y 26, pero no alcanzó los niveles observados en 2023.

En 2023, Influenza A alcanzó su mayor prevalencia de 0.5% en las semanas 12 y 15. Los demás virus respiratorios, incluido el SARS-CoV-2, se mantuvieron en niveles bajos durante este período. Sin embargo, en la semana 25 de 2023, SARS-CoV-2 presentó un pequeño repunte, alcanzando un 0.4% de prevalencia, lo que provocó una ligera disminución en la prevalencia de Influenza A. El RSV también presentó prevalencias bajas en esta misma semana, similares a las del SARS-CoV-2. Finalmente, Influenza B comenzó a circular en la semana 35 de 2023, alcanzando un pico de 0.3%, mientras que los demás virus respiratorios, como el SARS-CoV-2 y la Influenza A, mostraron prevalencias mínimas o nulas.

3.5. Discusión

Los resultados obtenidos en este estudio evidencian que, si bien la mayoría de los pacientes con sintomatología respiratoria no estaban infectados con SARS-CoV-2, una proporción considerable presentó infecciones causadas por otros virus respiratorios. Este hallazgo se alinea con estudios recientes, como el de Sun et al. (48) en China, quienes reportaron que un porcentaje significativo de pacientes presentó al menos un patógeno respiratorio, con un predominio de influenza A, virus sincitial respiratorio (RSV) y adenovirus. Además, el estudio de Dogantekin et al. (49) realizado en Turquía subraya la circulación activa del rinovirus, lo que refuerza la idea de que las infecciones respiratorias pueden ser causadas por varios virus simultáneamente. Por otro lado, Reina et al. (50) reportaron una disminución significativa de RSV en niños inmunizados con nirsevimab, aunque otras infecciones respiratorias continuaron siendo comunes. Estos resultados refuerzan la necesidad de considerar un espectro más amplio de patógenos en el diagnóstico diferencial de enfermedades respiratorias.

En el contexto de Perú, el Ministerio de Salud informó un aumento en las infecciones respiratorias durante 2023, lo que podría estar relacionado con la relajación de las restricciones sanitarias y el retorno a las actividades sociales (50). Este levantamiento progresivo de las medidas podría haber favorecido el incremento en el número de casos positivos registrados durante el periodo de estudio (44,45,47).

La detección temprana de virus respiratorios sigue siendo fundamental, ya que otros patógenos continúan circulando activamente, incluso con la disminución de SARS-CoV-2. En este estudio, la influenza A fue el virus respiratorio más frecuente, lo cual es consistente con lo observado en otros trabajos realizados en contextos similares. Por ejemplo, Sun et al. (48) señalaron que la influenza A fue uno de los virus respiratorios más comunes en la temporada post-pandemia en China, con una prevalencia similar en varias ciudades.

Asimismo, en Nueva Zelanda, la prevalencia de influenza A aumentó rápidamente después del levantamiento de las restricciones por la pandemia, lo que resalta su alta capacidad de transmisión en comparación con otros virus respiratorios (51). La alta frecuencia de influenza A observada en este trabajo concuerda con la prevalencia global reportada en 2023 (49), y en Perú, el Ministerio de Salud también informó brotes significativos de Influenza AH1N1 durante el mismo año, especialmente en regiones con mayor densidad poblacional, lo que refuerza la prevalencia de este virus en la región (52). En cambio, otros estudios realizados en regiones con climas similares al de Arequipa indican que virus como el RSV suelen circular en menor medida, posiblemente debido a la competencia viral (53).

En el período comprendido entre marzo y septiembre de 2023, la única variante de influenza A detectada fue la A/H1N1, sin la presencia de A/H3N2. Este patrón es consistente con la tendencia global, en la que A/H1N1 ha predominado en diversas regiones, especialmente tras la disminución de la circulación de otros subtipos, como A/H3N2, en los últimos años (54). Investigaciones recientes apuntan a que A/H1N1 ha mantenido una circulación constante durante 2023, con especial predominancia en Asia, mientras que la detección de A/H3N2 ha sido escasa (55,56). La predominancia de A/H1N1 es un factor clave para la formulación de vacunas y las estrategias de control de la enfermedad, ya que su prevalencia influye en la eficacia de las campañas de vacunación (56). En este mismo período, se detectó influenza B Victoria, mientras que el linaje Yamagata estuvo ausente. Esta tendencia es coherente con los hallazgos recientes que indican una notable disminución de la circulación de B/Yamagata, fenómeno que comenzó a observarse a partir de la pandemia de COVID-19. Varios estudios han documentado que el linaje B/Yamagata ha desaparecido casi por completo en muchas regiones desde 2020, siendo las pocas detecciones reportadas derivadas principalmente de cepas vacunales o de errores de clasificación (57,58). Esta desaparición de B/Yamagata podría tener implicaciones en la composición de las vacunas, ya que actualmente se incluyen ambos linajes de influenza B. De hecho, algunos expertos sugieren que las vacunas futuras podrían centrarse más en B/Victoria, dado que esta cepa ha mostrado ser la más persistente en circulación (57,59). Este panorama subraya la importancia de la vigilancia genómica para asegurar que las estrategias de inmunización estén alineadas con las cepas predominantes.

Los picos de prevalencia observados en marzo y abril en el presente estudio coinciden con el inicio del otoño en Arequipa, lo que refleja un patrón estacional característico de virus respiratorios como la influenza y el virus sincitial respiratorio (RSV). En concordancia con

lo reportado por diversos estudios, factores climáticos como las bajas temperaturas y la alta humedad relativa juegan un papel importante en la propagación de estos virus, al incrementar su estabilidad en el ambiente y afectar la respuesta inmunitaria del organismo (60).

Durante el otoño de 2023, el Ministerio de Salud de Perú reportó un notable incremento en los casos de influenza, particularmente en áreas urbanas con alta densidad poblacional (61), lo cual se alinea con nuestros resultados, donde la prevalencia de Influenza A mostró un aumento considerable en los meses de marzo y abril.

Este patrón estacional observado en el presente estudio también se evidencia para la influenza B, cuyos picos de prevalencia fueron registrados en los meses de agosto y septiembre, sugiriendo que el cambio estacional favorece su circulación, como se ha reportado en otros estudios (62). En cuanto al RSV, la mayor prevalencia observada en julio, con un 9.6%, coincide con las condiciones climáticas más frías en Arequipa durante el invierno, lo que refuerza la asociación de este virus con las bajas temperaturas, como también se ha documentado en la literatura (63). Los resultados del presente estudio se alinean con este patrón estacional y subrayan la importancia de considerar las variaciones climáticas en la propagación de los virus respiratorios.

El análisis estadístico mediante la prueba de Chi-cuadrado ($X^2_c = 171.73$, $p < 0.01$) en los datos obtenidos durante el periodo de estudio muestra una relación significativa entre los meses y la prevalencia de los virus respiratorios, destacando la influencia del clima moderadamente fresco de Arequipa en la transmisión de estos patógenos. Este hallazgo es consistente con estudios previos que enfatizan el impacto de las condiciones climáticas en la propagación de infecciones respiratorias (64).

En cuanto a la evolución temporal por semana epidemiológica, los picos de influenza A en las semanas epidemiológicas 12 y 15 coinciden con el inicio del invierno en Arequipa, lo que respalda la idea de su circulación estacional en climas templados, como también lo reportaron Qu et al. (65). Asimismo, la mayor prevalencia de influenza B en la semana 35, al final del invierno, sugiere un patrón estacional similar al observado a nivel mundial (66). El aumento de RSV en la semana 28 (julio) concuerda con los patrones reportados en el hemisferio sur, donde este virus alcanza su pico durante el invierno (48).

Aunque el SARS-CoV-2 continúa circulando durante el periodo estudiado, la baja prevalencia observada de este virus en comparación con la influenza A y el RSV resalta la compleja interacción entre el COVID-19 y otros virus respiratorios. De hecho, los resultados

de este estudio indican que, a pesar de la presencia continua de SARS-CoV-2, su impacto relativo ha disminuido durante la temporada de influenza, lo cual coincide con lo reportado por Sun et al. (48), quienes señalan que el SARS-CoV-2 tiende a ser desplazado por virus estacionales durante las estaciones frías. De manera similar, el trabajo de Qu et al. (65) documenta la co-circulación de SARS-CoV-2 con otros virus respiratorios y resalta que, aunque su prevalencia puede disminuir, sigue presente en el entorno. Esto subraya la importancia de mantener una vigilancia constante y de aplicar estrategias de salud pública adecuadas para manejar los riesgos de coinfección y evitar nuevas oleadas.

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran una variabilidad significativa en la prevalencia de los casos positivos de virus respiratorios a lo largo de los años 2021 a 2023, lo que refleja el impacto de las medidas de control implementadas para mitigar la propagación del COVID-19. En particular, los valores obtenidos muestran cómo las intervenciones no farmacológicas, como el distanciamiento social, el uso de mascarillas y las restricciones a la movilidad, influyeron en la circulación de los virus respiratorios durante estos años.

En 2021, la prevalencia de casos positivos fue extremadamente baja (0.8%), lo que coincide con los hallazgos de Plantinga et al. (67) en los Países Bajos, quienes observaron una reducción general de la circulación de virus respiratorios debido a las intervenciones de salud pública. En el contexto de Arequipa, este comportamiento también podría reflejar las estrictas restricciones implementadas durante el primer año de la pandemia, lo que contribuyó a una menor circulación de otros virus respiratorios, tal como se observó globalmente en estudios previos. Asimismo, Smedberg et al. (68) reportaron la persistencia de rinovirus y enterovirus en un contexto de baja circulación de otros virus, lo cual podría explicar el bajo número de casos positivos en 2021, un patrón que también se reflejó en los datos de Arequipa.

En 2022, la prevalencia aumentó ligeramente (17.7%), aunque continuó siendo relativamente baja en comparación con 2023. Este período podría representar una transición en la que algunas medidas de prevención comenzaron a relajarse, sin llegar aún a los niveles de interacción social previos a la pandemia. Este aumento en la prevalencia en 2022 es consistente con lo reportado por El-Heneidy et al. (46) en Queensland, Australia, donde la detección de influenza y otros virus respiratorios disminuyó debido a las medidas no

farmacológicas, aunque algunos virus, como el rinovirus, aumentaron tras la reapertura de escuelas.

El incremento más pronunciado en 2023, con una prevalencia del 29.0%, sugiere un retorno a niveles de circulación viral más cercanos a los pre-pandémicos. Este aumento puede atribuirse a la relajación de las restricciones, fenómeno también observado en China, según Sun et al. (48), donde se documentó un resurgimiento de virus respiratorios tras el fin de estrictas medidas de control. Además, la migración y el movimiento poblacional, tal como mencionan Qu et al. (65), influyen en la dinámica de la circulación viral, lo que podría aplicarse a Arequipa en el contexto de la normalización de las actividades sociales tras la relajación de restricciones.

El valor de Chi-cuadrado ($X^2c = 689.26$, $p < 0.01$) confirma que las diferencias observadas entre los años son estadísticamente significativas, lo que refuerza la conclusión de que las medidas de control y la evolución de la pandemia influyeron en la prevalencia de los virus respiratorios en estos tres años.

El drástico aumento en la prevalencia de Influenza A en 2023 (79.2%), en comparación con 2021 (1.0%), refleja claramente el impacto de la relajación de medidas de control. Zipfel et al. (69) documentaron un patrón similar, atribuyendo la baja circulación de influenza en 2020-2021 a las restricciones pandémicas. Este fenómeno ha sido corroborado en múltiples estudios post-pandémicos (42,46,51,69,70). Durante 2021 y 2022, las medidas como el distanciamiento social, el uso de mascarillas y la inmovilización obligatoria limitaron significativamente su transmisión, como también reportó Plantinga et al. (67). Sin embargo, con el aumento del contacto social tras la relajación de restricciones, la transmisión de Influenza A se intensificó, tal como destacó Smedberg et al. (68), una tendencia observada también en el presente estudio.

En cuanto a Influenza B, la mayor prevalencia se observó en 2023 (100%), mientras que en 2021 y 2022 no se detectaron casos. Este comportamiento es consistente con lo reportado por Groves et al (71), quienes describieron un patrón similar de reaparición de virus respiratorios tras períodos de supresión, probablemente debido a la acumulación de vulnerabilidad en la población y la ausencia de competencia con otros virus.

Para RSV, la mayor prevalencia se registró en 2021 (54.8%). La prueba de Chi-cuadrado ($X^2c = 19.00$, $p < 0.01$) indica diferencias significativas entre los años. La circulación atípica de RSV durante los primeros años de la pandemia podría explicarse por la reducción de otros

virus respiratorios y el confinamiento social, lo que creó condiciones favorables para un brote significativo en 2021, tal como se documentó en Fricke et al. (70) Posteriormente, su prevalencia disminuyó en 2022, posiblemente debido a una reducción en las pruebas de detección, ya que la prioridad en ese año estuvo en la identificación de casos de COVID-19, un fenómeno que se refleja en la literatura (67). En 2023, la prevalencia de RSV aumentó nuevamente (43.6%), aunque el bajo tamaño muestral en 2022 pudo haber influido en la menor detección de casos ese año.

Los cambios en la incidencia de los virus respiratorios en estos tres años reflejan cómo las políticas de salud pública, incluyendo restricciones de movilidad y la priorización de pruebas para COVID-19, afectaron la circulación de otros virus respiratorios, con impactos distintos según el patógeno.

El análisis de la prevalencia semanal de los virus respiratorios en Arequipa entre 2021 y 2023 muestra fluctuaciones en su circulación, sugiriendo un fenómeno de competencia viral entre SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B y RSV. La dinámica epidémica estuvo marcada por la interacción entre estos virus, lo que indica que la prevalencia de algunos de ellos pudo haber sido influenciada por la coexistencia con otros. Este patrón es consistente con estudios previos que sugieren que la co-circulación de virus respiratorios puede generar fluctuaciones en sus prevalencias (48,65)

El predominio de SARS-CoV-2 en 2021 y su posterior disminución en los años siguientes permitió el resurgimiento de otros virus respiratorios, como Influenza A y B, lo que ha sido reportado en otros contextos post-pandémicos (69,71). Este fenómeno puede explicarse por la competencia viral y la variación en la inmunidad poblacional, donde la disminución de un virus favorece la expansión de otros patógenos previamente suprimidos (68,70)

El resurgimiento de Influenza A y B en 2023 sugiere que la relajación de las medidas de control implementadas durante la pandemia facilitó un retorno a patrones de circulación viral más similares a los pre-pandémicos, lo que también se ha observado en China y Australia (46,48). En particular, la aparición tardía de Influenza B podría indicar un fenómeno de desplazamiento viral, en el que la reducción de un virus dominante permite el aumento de otro en competencia (65).

Las variaciones en la circulación de estos virus pueden estar influenciadas por múltiples factores, como la inmunidad de la población, las condiciones ambientales y la priorización de pruebas de detección en distintos momentos de la pandemia (42,45,51,62,69–73) Sin

embargo, los resultados también enfatizan la importancia de considerar la competencia viral en la vigilancia epidemiológica, ya que la interacción entre virus respiratorios puede alterar la dinámica de transmisión y afectar la planificación de estrategias de prevención.

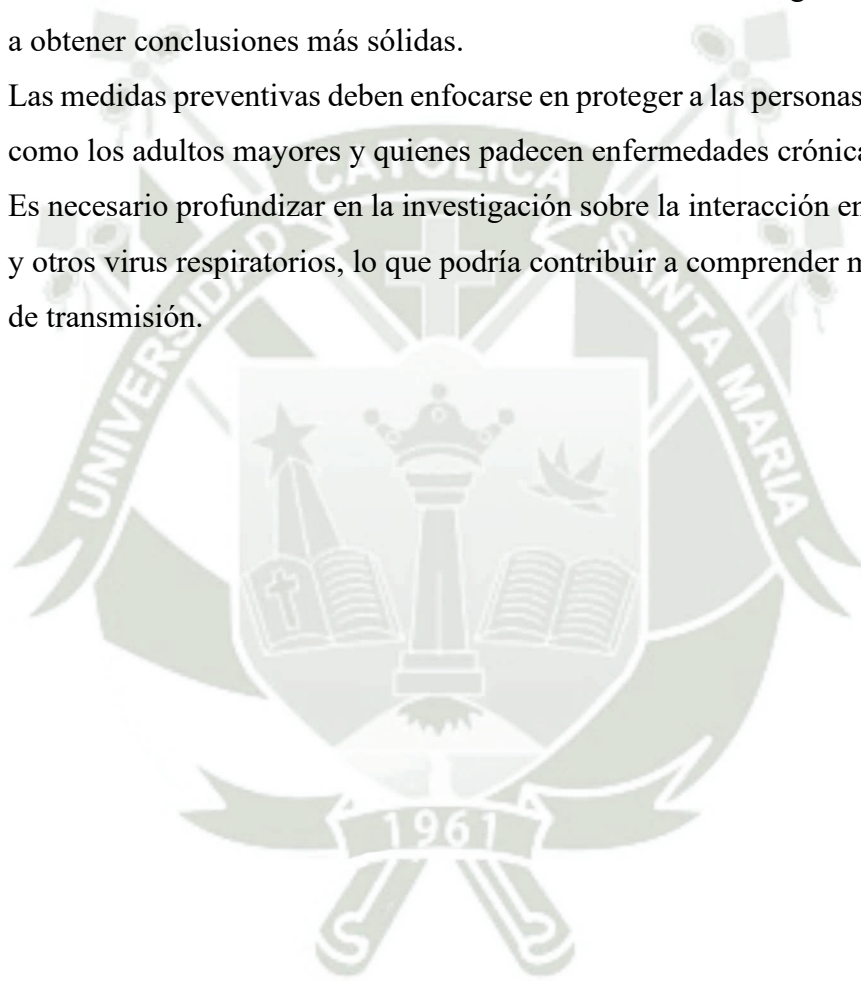


CONCLUSIONES

1. Se procesaron 393 muestras de hisopados nasofaríngeos durante el período de marzo a septiembre de 2023, encontrando que 279 muestras (71%) dieron resultado negativo para virus respiratorios, mientras que 114 muestras (29%) resultaron positivas. Entre los virus detectados, Influenza A fue el más prevalente, con 76 casos (66.7%), seguido de Influenza B con 20 casos (17.5%) y RSV con 18 casos (15.8%).
2. Se observó un notable aumento en la prevalencia de Influenza A en 2023 (79.2%) en comparación con años anteriores, especialmente 2021, cuando la prevalencia fue del 1.0%. Influenza B, que no presentó casos en 2021 ni 2022, registró una prevalencia del 100% en 2023. Por otro lado, la prevalencia de RSV disminuyó de 54.8% en 2021 a 42.9% en 2023. La incidencia de Influenza A también mostró un incremento significativo, mientras que RSV presentó una reducción.
3. Se evidenció que existen diferencias significativas ($p < 0.01$) en la prevalencia e incidencia de los virus respiratorios entre los años 2021, 2022 y 2023. El impacto de la pandemia fue claro, con una disminución en la circulación viral en 2021 debido a las estrictas medidas de control y a medida que las restricciones se relajaron, se observaron fluctuaciones en la prevalencia e incidencia, con un notable aumento en 2023, especialmente en la Influenza A y B.

RECOMENDACIONES

1. Es importante continuar monitoreando los virus respiratorios para detectar cambios en su comportamiento y responder rápidamente con medidas de control.
2. Las campañas de vacunación deben reforzarse, especialmente en épocas de mayor riesgo de contagio, como los meses de invierno.
3. Aumentar el número de muestras analizadas en futuras investigaciones podría ayudar a obtener conclusiones más sólidas.
4. Las medidas preventivas deben enfocarse en proteger a las personas más vulnerables, como los adultos mayores y quienes padecen enfermedades crónicas.
5. Es necesario profundizar en la investigación sobre la interacción entre SARS-CoV-2 y otros virus respiratorios, lo que podría contribuir a comprender mejor los patrones de transmisión.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhang N, Wang L, Deng X, Liang R, Su M, He C, et al. Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. *J Med Virol*. 2020;92:408–17.
2. Subbarao K, Mahanty S. Respiratory Virus Infections: Understanding COVID-19. *Immunity* [Internet]. 2020;52(6):905–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.004>
3. Cilloniz C, Torres A, Luna CM, Hurtado JC, Marcos MÁ. Respiratory viruses: their importance and lessons learned from COVID-19. *European Respiratory Review* [Internet]. 2022;31(166). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0051-2022>
4. Cosar B, Karagulleoglu ZY, Unal S, Ince AT, Uncuoglu DB, Tuncer G, et al. SARS-CoV-2 Mutations and their Viral Variants. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2022;63:10–22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.06.001>
5. Abdelrahman Z, Li M, Wang X. Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses. *Front Immunol*. 2020;11(September).
6. Zhang J, Xiao T, Cai Y, Chen B. Structure of SARS-CoV-2 spike protein. *Curr Opin Virol* [Internet]. 2021;50:173–82. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.08.010>
7. Hardenbrook NJ, Zhang P. A structural view of the SARS-CoV-2 virus and its assembly. *Curr Opin Virol* [Internet]. 2022;52:123–34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.11.011>
8. Alhamid G, Tombuloglu H, Rabaan AA, Al-Suhaimi E. SARS-CoV-2 detection methods: A comprehensive review. *Saudi J Biol Sci* [Internet]. 2022;29(11):103465. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.103465>
9. Zaraket H, Hurt AC, Clinch B, Barr I, Lee N. Burden of influenza B virus infection and considerations for clinical management. *Antiviral Res* [Internet]. 2021;185:104970. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104970>

10. Liu R, Sheng Z, Huang C, Wang D, Li F. Influenza D virus. *Curr Opin Virol* [Internet]. 2020;44:154–61. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2020.08.004>
11. Sederdahl BK WJ. Epidemiology and Clinical Characteristics of Influenza C Virus. *Viruses* [Internet]. 2020;12(1):89. Disponible en: <https://viralzone.expasy.org/81>
12. Dadonaite B, Gilbertson B, Knight ML, Trifkovic S, Rockman S, Laederach A, et al. The structure of the influenza A virus genome. *Nat Microbiol* [Internet]. 2019;4(11):1781–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41564-019-0513-7>
13. Wille M, Holmes EC. The ecology and evolution of influenza viruses. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020;10(7):1–19.
14. Ciminski K, Chase GP, Beer M, Schwemmler M. Influenza A Viruses: Understanding Human Host Determinants. *Trends Mol Med* [Internet]. 2020;1–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.09.014>
15. Ghorbani A, Ngunjiri JM, Lee CW. Influenza A Virus Subpopulations and Their Implication in Pathogenesis and Vaccine Development. *Annu Rev Anim Biosci*. 2020;8:247–67.
16. Havasi A, Visan S, Cainap C, Cainap SS, Mihaila AA, Pop LA. Influenza A, Influenza B, and SARS-CoV-2 Similarities and Differences – A Focus on Diagnosis. *Front Microbiol*. 2022;13.
17. Javanian M, Barary M, Ghebrehewet S, Koppolu V, Vasigala VKR, Ebrahimpour S. A brief review of influenza virus infection. *J Med Virol*. 2021;93(8):4638–46.
18. Nuwarda RF, Alharbi AA, Kayser V. An overview of influenza viruses and vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(9).
19. Long JS, Mistry B, Haslam SM, Barclay WS. Host and viral determinants of influenza A virus species specificity. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2019;17(2):67–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0115-z>
20. Barr R, Green CA, Sande CJ, Drysdale SB. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Ther Adv Infect Dis*. 2019;6:1–9.

21. Chatterjee A, Mavunda K, Krilov LR. Current State of Respiratory Syncytial Virus Disease and Management. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2021;10(s1):5–16. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00387-2>
22. Guo Y jun, Wang B han, Li L, Li Y ling, Chu X li, Li W. Epidemiological and genetic characteristics of respiratory syncytial virus infection in children from Hangzhou after the peak of COVID-19. *Journal of Clinical Virology* [Internet]. 2023;158(December 2022):105354. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2022.105354>
23. Umar S, Yang R, Wang X, Liu Y, Ke P, Qin S. Molecular epidemiology and characteristics of respiratory syncytial virus among hospitalized children in Guangzhou, China. *Virology* [Internet]. 2023;20(1):1–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12985-023-02227-4>
24. Blairon L, Thomas I, Lê PQ, Beukinga I, Tré-Hardy M. Diagnosis of respiratory syncytial virus and influenza A and B with cobas® Liat® from nasopharyngeal aspirations in pediatrics. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021;100(2):3–5.
25. Mentel R, Wegner U, Bruns R, Gürtler L. Real-time PCR to improve the diagnosis of respiratory syncytial virus infection. *J Med Microbiol*. 2003;52(10):893–6.
26. Beas C, Ortuño D, Armendáriz J. *Biología molecular fundamentos y aplicaciones*. 2009. 194 p.
27. Salazar Montes Adriana, Sandoval Rodríguez Ana, Armendáriz Borunda Juan. *Biología molecular : fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud*. McGraw-Hill Interamericana; 2013. 145–157 p.
28. Mackay IM, Arden KE, Nitsche A. Real-time PCR in virology. *Nucleic Acids Res*. 2002;30(6):1292–305.
29. Domnich A, Bruzzone B, Trombetta CS, De Pace V, Ricucci V, Varesano S, et al. Rapid differential diagnosis of SARS-CoV-2, influenza A/B and respiratory syncytial viruses: Validation of a novel RT-PCR assay. *Journal of Clinical Virology* [Internet]. 2023;161(November 2022):105402. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2023.105402>
30. Corman V, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 -nCoV by RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3):1–8.

31. Shen J, Chen Z, Xie R, Li J, Liu C, He Y, et al. CRISPR/Cas12a-Assisted isothermal amplification for rapid and specific diagnosis of respiratory virus on an microfluidic platform. *Biosens Bioelectron* [Internet]. 2023;237(April):115523. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2023.115523>
32. Khodakov D, Wang C, Zhang DY. Diagnostics based on nucleic acid sequence variant profiling: PCR, hybridization, and NGS approaches. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2016;105:3–19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.005>
33. Hartman P, Beckman K, Silverstein K, Yohe S, Schomaker M, Henzler C, et al. Next generation sequencing for clinical diagnostics: Five year experience of an academic laboratory. *Mol Genet Metab Rep* [Internet]. 2019;19(December 2018):100464. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100464>
34. Cantalupo PG, Pipas JM. Detecting viral sequences in NGS data. *Curr Opin Virol* [Internet]. 2019;39:41–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.07.010>
35. Fernández-Guzmán D., Soriano-Moreno D., Ccami-Bernal F., Rojas-Miliano C., Sangster-Carrasco L., Hernández-Bustamante E., Zamora-Huaringa E., De-Los-Ríos-Pinto A. NGW. Prácticas de prevención y control frente a la infección por Sars-Cov2 en la población peruana. *Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2021;14(Sup1):13–21.
36. Gobierno del Perú. Decreto Supremo N.º 044-2020-PCM: Declara el estado de emergencia nacional a consecuencia del brote de COVID-19. [Internet]. *Diario Oficial El Peruano*. 2020. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/pcm/normas-legales/460472-044-2020-pcm>
37. Gobierno del Perú. Decreto Supremo N.º 116-2020-PCM: Prórroga del estado de emergencia nacional. [Internet]. Vol. 202472, *Diario Oficial El Peruano*. 2020. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/pcm/normas-legales/460474-116-2020-pcm>
38. Gobierno del Perú. Decreto Supremo N.º 130-2022-PCM: Modificación de las medidas de prevención ante la COVID-19. [Internet]. *Diario Oficial El Peruano*. 2022. Disponible en: url: <https://www.gob.pe/institucion/pcm/normas-legales/2768313-130-2022-pcm>

39. Ministerio de Salud del Perú MINSA. Plan frente a la pandemia por COVID-19 para el año 2022. 2022.
40. Gobierno del Perú. Decreto Supremo N.º 003-2023-SA: Prórroga de la emergencia sanitaria por COVID-19. [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/2951190-003-2023-sa>
41. Infobae. OMS pone fin a la emergencia por la pandemia COVID-19, virus que mató a más de 200 mil peruanos. Infobae [Internet]. 2023; Disponible en: <https://www.infobae.com/peru/2023/05/05/oms-pone-fin-a-la-emergencia-por-la-pandemia-covid-19-virus-que-mato-a-mas-de-200-mil-peruanos/>
42. Cowling BJ, Ali ST, Ng TWY, Tsang TK, Li JCM, Fong MW, et al. Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study. *Lancet Public Health* [Internet]. 2020;5(5):e279–88. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30090-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30090-6)
43. Yeoh DK, Foley DA, Minney-Smith CA, Martin AC, MacE AO, Sikazwe CT, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 Public Health Measures on Detections of Influenza and Respiratory Syncytial Virus in Children during the 2020 Australian Winter. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(12):2199–202.
44. Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, Brammer L, Sullivan S, Pineda RF, et al. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic—United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(12):3681–5.
45. Nolen LD, Seeman S, Bruden D, Klejka J, Desnoyers C, Tiesinga J, et al. Impact of Social Distancing and Travel Restrictions on Non-Coronavirus Disease 2019 (Non-COVID-19) Respiratory Hospital Admissions in Young Children in Rural Alaska. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(12):2196–8.
46. El-Heneidy A, Ware RS, Robson JM, Cherian SG, Lambert SB, Grimwood K. Respiratory virus detection during the COVID-19 pandemic in Queensland, Australia. *Aust N Z J Public Health*. el 1 de febrero de 2022;46(1):10–5.
47. Danino D, Ben-Shimol S, Van Der Beek BA, Givon-Lavi N, Avni YS, Greenberg D, et al. Decline in Pneumococcal Disease in Young Children During the Coronavirus

- Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in Israel Associated With Suppression of Seasonal Respiratory Viruses, Despite Persistent Pneumococcal Carriage: A Prospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;75(1):E1154–64.
48. Sun Y, Dai L, Shan Y, Yang Y, Wu Y, Huang X, et al. Pathogen characteristics of respiratory infections in the season after the COVID-19 pandemic between August and December 2023: evidence from direct-to-consumer testing-based surveillance in Guangzhou and Beijing, China. *International Journal of Infectious Diseases*. 2024;147.
49. Dogantekin E, Caliskanturk G, Aslan S, Dogantekin A. Epidemiology of respiratory infection pathogens using multiplex RT-qPCR in big earthquakes Area in Turkey (2023). *Clin Epidemiol Glob Health*. 2024;29(August).
50. Reina J, Iturbe A, Viana-Ramírez J, Sbert G, Carrasco J, Dueñas J. Comparative analysis of acute respiratory infections of viral etiology in children under 6 months with and without nirsevimab in the Balearic Islands (2022-2023 and 2023-2024). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2024;1(1):1–11.
51. Huang QS, Wood T, Jelley L, Jennings T, Jefferies S, Daniells K, et al. Impact of the COVID-19 nonpharmaceutical interventions on influenza and other respiratory viral infections in New Zealand. *Nat Commun [Internet]*. 2021;12(1):1–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-21157-9>
52. Centro Nacional de Epidemiología P y C de E. CDC Perú: Situación epidemiológica de las infecciones respiratorias en nuestro país [Internet]. CDC Perú. Lima - Perú; 2023. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/informativo/prensa/cdc-peru-situacion-epidemiologica-de-las-infecciones-respiratorias-en-nuestro-pais/>
53. Piret J, Boivin G. Viral Interference between Respiratory Viruses. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(2):273–81.
54. Wang N, Lu W, Liu M, Che F. Epidemiological and genetic characterization of the influenza A (H1N1) virus in Hangzhou City in 2023. 2024;(November).
55. Shao XT, Wang YS, Gong ZF, Li YY, Tan DQ, Lin JG, et al. Surveillance of COVID-19 and influenza A(H1N1) prevalence in China via medicine-based wastewater biomarkers. *Water Res [Internet]*. 2023;247(October):120783. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2023.120783>

56. Domnich A, Icardi G, Panatto D, Scarpaleggia M, Trombetta CS, Ogliastro M, et al. Influenza epidemiology and vaccine effectiveness during the 2023/2024 season in Italy: A test-negative case-control study. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2024;147:107202. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107202>
57. Caini S, Meijer A, Nunes MC, Henaff L, Zounon M, Boudewijns B, et al. Is influenza B/Yamagata extinct and what public health implications could this have? An updated literature review and comprehensive assessment of global surveillance databases. *medRxiv* [Internet]. 2023;2023.09.25.23296068. Disponible en: <http://medrxiv.org/content/early/2023/09/25/2023.09.25.23296068.abstract>
58. Ashraf MA, Raza MA, Amjad MN, ud Din G, Yue L, Shen B, et al. A comprehensive review of influenza B virus, its biological and clinical aspects. *Front Microbiol.* 2024;15(September).
59. Caini S, Meijer A, Nunes MC, Henaff L, Zounon M, Boudewijns B, et al. Probable extinction of influenza B/Yamagata and its public health implications: a systematic literature review and assessment of global surveillance databases. *Lancet Microbe* [Internet]. 2024;5(8):100851. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247\(24\)00066-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247(24)00066-1)
60. Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of Respiratory Viral Infections: Will COVID-19 Follow Suit? *Front Public Health.* 2020;8:83–101.
61. Instituto Nacional de Salud. Informe técnico N° 024-2023-UIE-CNSP/INS. Informe sobre vigilancia de virus respiratorios, 2023 [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/4628344-informe-tecnico-n-024-2023-informe-sobre-vigilancia-de-virus-respiratorios-2023>
62. Guo Y, Gu K, Garber PA, Zhang R, Zhao Z, Xu L. A comparative analysis of influenza and COVID-19: Environmental-ecological impacts, socioeconomic implications, and future challenges. *Biosaf Health* [Internet]. 2024;(September). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bsheal.2024.10.001>
63. Spencer E, Brassey J, Pluddemann A. What are the environmental factors that affect respiratory viral pathogen transmission and outcomes? A scoping review of the published literature. *Frontiers in Environmental Health.* 2024;3(February):1–7.

64. He Y, Liu WJ, Jia N, Richardson S, Huang C. Viral respiratory infections in a rapidly changing climate: the need to prepare for the next pandemic. *EBioMedicine* [Internet]. 2023;93:104593. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104593>
65. Qu H, Guo Y, Guo X, Fang K, Wu J, Li T, et al. Predicting influenza in China from October 1, 2023, to February 5, 2024: A transmission dynamics model based on population migration. *Infect Dis Model* [Internet]. 2025;10(1):139–49. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.idm.2024.09.007>
66. Maltezou HC, Gamaletsou MN, Lourida A, Panagopoulos P, Giannouchos T V., Sourri F, et al. Comparison of morbidity and absenteeism due to COVID-19 and seasonal influenza in a large cohort of health care personnel in the 2022 to 2023 season. *Am J Infect Control* [Internet]. 2024;52(11):1248–51. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2024.05.015>
67. Plantinga NL, van Lanschot MCJ, Raven CFH, Schuurman R, Rirash AF, van Deursen B, et al. Integrated surveillance of human respiratory viruses in addition to SARS-CoV-2 in a public testing facility in the Netherlands. *Journal of Clinical Virology*. el 1 de enero de 2023;158.
68. Smedberg JR, DiBiase LM, Hawken SE, Allen A, Mohan S, Santos C, et al. Reduction and persistence of co-circulating respiratory viruses during the SARS-CoV-2 pandemic. *Am J Infect Control*. el 1 de septiembre de 2022;50(9):1064–6.
69. Zipfel CM, Colizza V, Bansal S. The missing season: The impacts of the COVID-19 pandemic on influenza. *Vaccine* [Internet]. 2021;39(28):3645–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.05.049>
70. Fricke LM, Glöckner S, Dreier M, Lange B. Impact of non-pharmaceutical interventions targeted at COVID-19 pandemic on influenza burden – a systematic review. *Journal of Infection* [Internet]. 2021;82(1):1–35. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.11.039>
71. Groves HE, Piché-Renaud PP, Peci A, Farrar DS, Buckrell S, Bancej C, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on influenza, respiratory syncytial virus, and other seasonal respiratory virus circulation in Canada: A population-based study. *The Lancet Regional Health - Americas* [Internet]. 2021;1(July):100015. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100015>

72. Ando H, Ahmed W, Iwamoto R, Ando Y, Okabe S, Kitajima M. Impact of the COVID-19 pandemic on the prevalence of influenza A and respiratory syncytial viruses elucidated by wastewater-based epidemiology. *Science of the Total Environment* [Internet]. 2023;880(March):162694. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.162694>
73. Shen DP, Vermeulen F, Debeer A, Lagrou K, Smits A. Impact of COVID-19 on viral respiratory infection epidemiology in young children: A single-center analysis. *Front Public Health*. 2022;10.

