

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINNTZA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

EPIDEMIOLOGÍA DEL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL DURANTE LA CRISIS PANDÉMICA POR EL SARS-COV-2 (2018-2022) EN LA OSI DONOSTIALDEA (Gipuzkoa)

Egilea /Autor:

Maria Estefania Llorente Aguinagalde

Zuzendaria / Director/a:

Eider Oñate Vergara

©2022, Maria Estefania Llorente Aguinagalde

Donostia, 2022ko Apirilaren 26a / San Sebastián, 26 de Abril de 2022

AGRADECIMIENTOS:

A la Dra. Eider Oñate Vergara por su paciencia, dedicación, consejos y correcciones que han hecho posible este trabajo de fin de grado. A la Dra. Marta Traba Zubiaurre por su guía y ayuda en este trabajo. A mi familia y amigos por su apoyo incondicional a lo largo de esta carrera. Mención especial a mi madre y mi hermano, porque en muchas ocasiones han creído más en mí que yo misma. Mila esker.

RESUMEN

Introducción: Las características clínicas y el patrón epidemiológico clásico del virus respiratorio sincitial (VRS) parecen haber cambiado durante la pandemia de SARS-CoV-2 en probable relación con las medidas estrictas no farmacológicas de aislamiento y el confinamiento.

Objetivos: Estudiar, durante la pandemia de 2020-2022 y el periodo prepandémico (2018-2020) el impacto de infección respiratoria aguda por VRS en la población infantil y las características clínico-epidemiológicas de los niños hospitalizados en ambos periodos en la Organización Sanitaria Integrada de Donostialdea.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo de los casos diagnosticados desde junio 2018 hasta marzo del 2022 en el Servicio de Servicio de Pediatría del HU Donostia-San Sebastián.

Resultados: Durante el periodo de estudio (2018-2022) se recogieron 638 casos con infección respiratoria compatible con diagnóstico de bronquiolitis aguda. De los 638 casos 367 fueron VRS positivo y de ellos 354 precisaron hospitalización (293 en planta de hospitalización y 61 en UCIP). El pico de casos durante la prepandemia se detectó en los meses de otoño- invierno. En la onda 2020-2021 se registraron únicamente 27 casos (1 en agosto, 10 en mayo y 16 en junio). En la última onda epidémica se registró un incremento importante de casos desde la semana 23 alcanzando el pico máximo en dos meses, uno en Julio con 16 casos y el mayor en noviembre con 42 casos. El número de ingresos fue significativamente menor durante la pandemia (59,6% vs 40,4%). Incremento de coinfecciones durante la pandemia (3,79% vs 14,69%). El porcentaje de admisiones en UCIP fue mayor durante la pandemia (11,37% vs 25,87%).

Conclusiones: El VRS se ha visto afectado por la pandemia del SARS-CoV-2, con una reducción de casos. El pico de infección por VRS en 2021 se trasladó a verano sin casos durante el otoño-invierno del 2020-2021. Los datos de este estudio sugieren que las enfermedades infecciosas como la bronquiolitis no se convierten en epidemias reales cuando la transmisión es inhibida por las intervenciones no farmacológicas, practicadas por adultos y niños mayores.

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. SARS-CoV-2	1
1.1.1. Introducción	1
1.1.2. Agente	1
1.1.3. Reservorio	1
1.1.4. Mecanismo de transmisión	2
1.1.5. Periodo de incubación	2
1.1.6. Periodo de transmisibilidad	3
1.1.7. Susceptibilidad	3
1.2. VRS	5
1.2.1. Introducción	5
1.2.2. Agente	7
1.2.3. Reservorio	7
1.2.4. Mecanismo de transmisión	7
1.2.5. Periodo de incubación	7
1.2.6. Periodo de transmisibilidad	7
1.2.7. Susceptibilidad	8
2. JUSTIFICACIÓN	8
3. HIPÓTESIS:	9
3.1. HIPÓTESIS NULA	9
3.2. HIPÓTESIS ALTERNATIVA	9
4. OBJETIVOS	9
4.1. OBJETIVO PRINCIPAL	9
4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	9
5. MATERIAL Y MÉTODOS	10
5.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	10
5.2. DESCRIPCIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO	10
5.2. DISEÑO DEL ESTUDIO	11
5.2.1 Tipo de estudio	11
5.2.2 Selección de la población	11
5.2.3. Modo de inclusión y protocolo de estudio	11
5.2.4 Variables estudiadas	12
5.2.5. Diagnóstico de la infección.	13

5.3. DATOS CLÍNICOS Y DEFINICIONES	13
5.4. PERIODOS DE ESTUDIO.....	15
5.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	16
5.6. SESGOS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	16
5.7. ASPECTOS ÉTICOS.....	17
6. RESULTADOS.....	17
6.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.....	17
6.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO	19
6.3. CARACTERÍSTICAS ASISTENCIALES	25
7. DISCUSIÓN	29
8. CONCLUSIONES.....	33
9. BIBLIOGRAFÍA.....	34
10. ANEXOS	39

1. INTRODUCCIÓN

1.1. SARS-COV-2

1.1.1. Introducción

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un clúster de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, incluyendo siete casos graves. El inicio de los síntomas del primer caso fue el 8 de diciembre de 2019. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae* que posteriormente ha sido denominado SARS-CoV-2, cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero (1). El día 11 de marzo, la OMS declaró la Emergencia de Salud Pública de Interés Internacional (ESPII).

1.1.2. Agente

Los coronavirus (Orthocoronavirinae) son una familia de virus RNA monocatenarios positivos que causan infección en los seres humanos y en una variedad de animales, incluyendo aves y mamíferos como camellos, gatos y murciélagos. El SARS-CoV-2 es un virus zoonótico, es decir, que puede transmitirse de los animales a los humanos (2). Los coronavirus que afectan al ser humano (HCoV) pueden producir cuadros clínicos desde el resfriado común con patrón estacional en invierno hasta otros más graves como los producidos por los virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS) y del Síndrome Respiratorio de Oriente Próximo (MERS-CoV) (3).

1.1.3. Reservorio

Al igual que en otras epidemias por coronavirus, la fuente primaria fue probablemente animal, aunque se desconoce cuál es el reservorio natural y posible transmisor a los humanos (4-7). El virus más cercano es el Bat CoV RATG13, detectado años antes de un murciélago de herradura en Yunnan, al sureste de China. Los murciélagos albergan

una gran diversidad de coronavirus, por esta razón, la hipótesis más aceptada es un virus de murciélagos que pudo evolucionar hacia el SARS-CoV-2 a través de hospedadores intermediarios.

1.1.4. Mecanismo de transmisión

Se desconoce el modo en el que pudo transmitirse el virus de la fuente animal a los primeros casos humanos, aunque probablemente ocurrió a través del contacto directo con los animales infectados o sus secreciones.

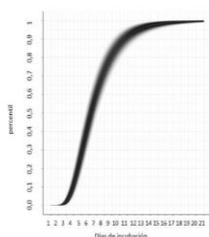
Los hurones, los felinos (gatos, tigres y leones), los visones y los hamsters son susceptibles a la infección y pueden desarrollar la enfermedad y también los perros en menor medida (8).

Con la evidencia científica acumulada, se considera que el SARS-CoV-2 puede transmitirse de persona a persona por diferentes vías, siendo la principal mediante el contacto y la inhalación de las gotas y aerosoles respiratorios emitidos por un enfermo hasta las vías respiratorias superiores e inferiores de una persona susceptible. También se puede producir el contagio por contacto indirecto a través de las manos u objetos contaminados las secreciones respiratorias del enfermo con las mucosas de las vías respiratorias y la conjuntiva del susceptible. La transmisión vertical a través de la placenta también es posible, aunque poco frecuente (8-11).

1.1.5. Periodo de incubación

El periodo de incubación mediano es de 5,1 días (IC 95% 4,5 a 5,8). A los 11,7 días (IC95% 9,7 a 14,2) el 95% de los casos sintomáticos han desarrollado ya sus síntomas.

Figura 1. Función de probabilidad del periodo de incubación, realizada mediante metaanálisis. (12)



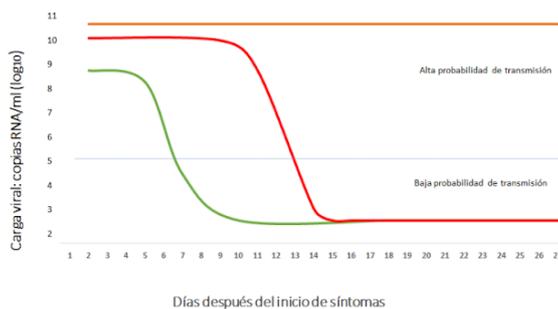
El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación es de 2 semanas cuando la enfermedad ha sido leve y 3-6 semanas cuando ha sido grave o crítica. El tiempo entre el inicio de síntomas hasta la instauración de síntomas graves como la hipoxemia es de 1 semana, y de 2-8 semanas hasta que se produce el fallecimiento (11).

Si bien esta descripción corresponde a la norma, se han constatado multitud de casos de personas que refieren síntomas prolongados y recurrentes, durante semanas o meses, y que empiezan a adquirir una entidad propia que en algunos contextos se ha denominado COVID-19 o “Long COVID” (13) (14).

1.1.6. Periodo de transmisibilidad

De acuerdo con la evidencia existente, la transmisión de infección ocurriría fundamentalmente en los casos leves en la primera semana de la presentación de los síntomas, desde 2-3 días antes hasta 7-8 días después. En los casos más graves esta transmisión sería más intensa y más duradera.

Figura 2. Dinámica de reducción de la carga viral, en casos leves-asintomáticos (línea verde), graves (línea roja) y críticos (línea naranja) (15)



1.1.7. Susceptibilidad

La susceptibilidad es universal, pero la morbimortalidad de la infección por SARS-CoV-2 en niños es inferior.

En los niños con edad inferior a 12 años, el número de casos representó el 10% del total de casos de la quinta onda, el 48,3% no refirió síntomas, ingresó el 0,58% (en

UCI el 0,028%) y falleció el 0,002% de los casos. La tasa de hospitalización en la quinta onda pandémica fue de 13,26 casos por 100.000 habitantes.

Tabla 1. Número de casos < 12 años y gravedad de la enfermedad en SiViEs

	Casos	Sint.	% Sint.	Hosp.	% Hosp.	UCI	% UCI	Fallec.	% Fallec.
<1 año	8.361	4.929	59,0%	391	4,68%	16	0,191%	1	0,012%
1-4 años	33.007	16.656	50,5%	144	0,44%	5	0,015%	1	0,003%
5-11 años	80.866	41.636	51,5%	172	0,21%	13	0,016%	1	0,001%
Total	122.234	63.221	51,7%	707	0,58%	34	0,028%	3	0,002%

Fuente: Análisis descriptivo de la 5ª onda de COVID-19 (Jun-Nov 2021) en Cantabria. 19/11/2021. Observatorio de Salud Pública de Cantabria. Fundación Marqués de Valdecilla.

La mayor probabilidad de contagio entre los niños ocurre en el domicilio. Una posible explicación a la posible menor susceptibilidad de los niños a la infección por el SARS-CoV-2 sería la menor madurez y funcionalidad de la ACE2 en la población infantil. También podrían estar menos expuestos por estar más protegidos frente al contacto con personas enfermas a estar cuidados en casa, sobre todo durante el confinamiento.

Tabla 2. Tasa de ataque secundaria intradomiciliaria según grupo etario del contacto estrecho (CCEE).

Grupo de edad	Casos secundarios entre los CCEE		
	Si	No	Total (TAS%)
11 años o menos	1.008	1.851	2.859 (35,26%)
12-17 años	531	1.214	1.745 (30,43%)
18-49 años	2.141	4.878	7.019 (30,50%)
50-59 años	659	3.808	4.467(14,75%)
60-69 años	379	1.261	1.640 (23,11%)
70-79 años	174	502	676 (25,74%)
80 años o más	154	347	501 (30,74%)

Total	5.047	13.862	18.909 (29,69%)
--------------	--------------	---------------	------------------------

Fuente: Análisis descriptivo de la 5ª onda de COVID-19 (Jun-Nov 2021) en Cantabria. 19/11/2021. Observatorio de Salud Pública de Cantabria. Fundación Marqués de Valdecilla.

La clínica leve o ausencia de síntomas en niños se observa incluso con carga viral alta e incluso en presencia de alteraciones radiológicas importantes (16). Entre los aspectos que se discuten como posibles factores que podrían hacer que la clínica en la población infantil sea más leve está la suposición de que la respuesta inmune en niños es diferente a adultos, y que esta respuesta inmune sea parte de la patogenicidad observada en los mayores. Por el contrario, la mayor exposición de los niños a infecciones respiratorias durante el invierno podría hacer que esta población estuviera más protegida, por tener mayores niveles de anticuerpos frente a virus que los adultos (17).

Aunque en menor proporción que los adultos, también los niños pueden tener un curso grave de la enfermedad. En Europa y EEUU se han notificado casos graves con un síndrome inflamatorio sistémico, con características del síndrome de Kawasaki y el shock tóxico (18).

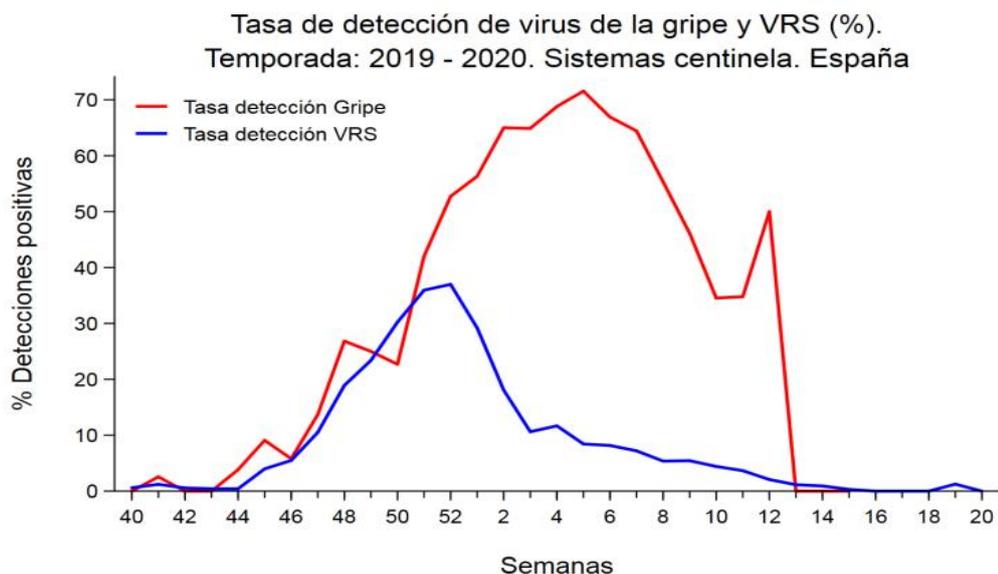
En estudios de casos y contactos, en el informe de la Misión de la OMS en China no se encontró en ningún caso que el caso índice fuera un niño (11) y posteriormente se han detectado pocos casos, lo que resulta compatible con la menor capacidad de transmitir la infección en los primeros años de vida.

1.2. VRS

1.2.1. Introducción

El virus respiratorio sincitial, es el principal patógeno viral del tracto respiratorio en los primeros 2 años de vida (19). Es el principal agente causal conocido de bronquiolitis, y es causa de neumonía, crup, bronquitis, otitis media y enfermedades febriles de las vías respiratorias superiores. El VRS puede causar brotes nosocomiales graves en niños, ancianos e inmunodeprimidos.

Figura 3. Tasa de detección de virus de la gripe y VRS (%). Temporada 2019-20. España



Fuente: Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2019-2020. (Desde la semana 40/2019 hasta la semana 20/2020). Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

La epidemia de VRS ocurre en el periodo invernal diciembre y enero con menor actividad entre octubre y abril. La mayoría de los casos no se diagnostican específicamente como VRS, pero el 80% de los casos de bronquiolitis y el 20% de las neumonías en los niños pequeños son causados por el VRS. Las reinfecciones ocurren a lo largo de la vida. Aproximadamente el 5% de las personas de edad avanzada sufren cada año la infección por VRS, y es una causa importante de infección y brotes en hogares de ancianos, unidades de día y hospitales, en particular unidades neonatales. Los varones menores de 6 meses, nacidos durante la primera mitad de la temporada de VRS, en situación de hacinamiento y / o con hermanos, y la exposición a las guarderías son factores de riesgo conocidos de infección grave por VRS.

La infección de VRS no es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO) ni está sujeta a vigilancia por parte de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), aunque se monitoriza por parte de algunas CCAA y se ha incluido en el nuevo modelo de Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en Atención Primaria (IRAs) y en Hospitales (IRAG) Gripe, COVID-19 y otros virus respiratorios de la RENAVE.

1.2.2. Agente

El virus sincitial respiratorio humano (VRS) se identificó por primera vez en 1956. El VRS es miembro de la subfamilia Pneumovirus. El género Pneumovirus se clasifica dentro de la subfamilia Pneumovirinae de la familia Paramyxoviridae. Los virus de esta familia se agrupan, junto con los de Rhabdoviridae y Familias Filoviridae, del orden Mononegavirales, que se caracteriza por tener una molécula de ARN lineal, de sentido negativo, monocatenario (20).

1.2.3. Reservorio

Los humanos son el único reservorio conocido de VRS (19).

1.2.4. Mecanismo de transmisión

La propagación se produce por secreciones respiratorias, ya sea directamente, a través de gotas grandes esparcidas o indirectamente a través de fómites, como las manos, pañuelos, cubiertos u otros objetos contaminados o superficies. El VRS puede sobrevivir durante 24 horas en superficies contaminadas y 1 hora en el hospital, batas, toallas de papel y piel. La infección resulta por contacto del virus con las membranas mucosas de los ojos, la boca o la nariz. El personal hospitalario y los visitantes pueden ser vectores importantes en los brotes hospitalarios y en la transmisión común de infecciones nosocomiales esporádicas (19).

1.2.5. Periodo de incubación

El período de incubación es de 2 a 8 días con un promedio de 5 días (19).

1.2.6. Periodo de transmisibilidad

El período de transmisibilidad comienza un poco antes (generalmente) 1 semana después del comienzo de los síntomas. Especialmente en los lactantes, la diseminación del VRS puede persistir, en muy raras ocasiones, durante varias semanas después de que los síntomas desaparezcan. La inmunidad es incompleta y de corta duración, aunque las reinfecciones suelen ser más leves. Aquellos con inmunidad celular defectuosa tienen un mayor riesgo mayor de sufrir una enfermedad severa. (19) (20).

1.2.7. Susceptibilidad

La susceptibilidad es universal. La enfermedad es más frecuente y más severa en bebés, niños y ancianos. La infección induce anticuerpos específicos que suelen ser de corta duración. La reinfección por VRS es común, pero la enfermedad generalmente es más leve. Las personas con sistemas cardíacos, pulmonares o inmunitarios comprometidos están en mayor riesgo de enfermedad grave (19).

2. JUSTIFICACIÓN

La infección respiratoria que ocasiona una bronquiolitis aguda es la principal causa de ingreso en niños menores de 1 año. Un gran porcentaje de los casos son producidos por el virus respiratorio sincitial (VRS), generalmente con un patrón epidémico estacional (19). En países desarrollados se estiman alrededor de 34 millones de casos nuevos al año de infecciones de tracto respiratorio inferior ocasionadas por el VRS en niños menores de 5 años, con unos 3,4 millones de ingresos anuales (hospitalización del 10%) y alrededor de 199.000 fallecimientos (21).

A nivel mundial, el otoño e invierno del año 2020 se ha caracterizado por una práctica desaparición de casos de VRS (22) y en algunos países del hemisferio Sur como Sudáfrica o Australia, la temporada de VRS se ha desplazado al verano como un fenómeno sorprendente (23). En España, al igual que en otros países europeos, se ha registrado la desaparición del pico epidémico invernal y trasladado a los meses estivales (24). La pandemia por el SARS-CoV-2 ha podido modificar, la epidemiología de las infecciones respiratorias agudas a nivel mundial, tanto por las intervenciones no farmacológicas aplicadas (mascarillas, distanciamiento social, higiene de manos y ventilación) como por el desplazamiento viral por ocupación del nicho ecológico. Pero hay algunos virus como el rinovirus que parece no haberse afectado de la misma manera (25).

3. HIPÓTESIS:

3.1. HIPÓTESIS NULA

La pandemia por el SARS-CoV-2 no ha modificado la epidemiología por virus respiratorio sincitial.

3.2. HIPÓTESIS ALTERNATIVA

La pandemia por el SARS-CoV-2 ha modificado la epidemiología por virus respiratorio sincitial.

4. OBJETIVOS

Estudiar, durante la pandemia de 2020-2022 y el periodo prepandémico (2018-2020) el impacto de infección respiratoria aguda por VRS en la población infantil y las características clínico-epidemiológicas de los niños hospitalizados en ambos periodos en la Organización Sanitaria Integrada de Donostialdea.

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar el impacto de la crisis pandémica SARS-CoV-2 en los casos pediátricos de VRS en la Organización Sanitaria Integrada de Donostialdea (julio 2020-marzo 2022) y comparar su impacto y las características clínico-epidemiológicas con las observadas en el periodo prepandémico (julio 2018-junio 2020).

4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir las características epidemiológicas de los casos de VRS durante las cuatro ondas epidémicas 2018-2019, 2019-2020, 2020-2021 y 2021-2022.
2. Determinar el impacto SARS-CoV-2 en la epidemia estacional de la infección respiratoria por VRS.
3. Estudiar la morbilidad (hospitalización y UCIP) del VRS en las diferentes ondas epidémicas.

4. Determinar si se han modificado los factores de riesgo asociados a la infección grave por VRS durante el periodo pandémico.
5. Estudiar las coinfecciones víricas y bacterianas en los casos incluidos.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

En primer lugar, se realizó una revisión bibliográfica empleando PubMed, Cochrane, Medline y UptoDate. Para ello, se emplearon los siguientes términos en los motores de búsqueda: “bronquiolitis”, “childhood”, “pediatric”, “respiratory syncytial virus”, “COVID-19 pandemic”, “impact”.

Se seleccionaron aquellos artículos publicados en español e inglés, que fuesen realizados en humanos, y se hubieran publicado los últimos 5 años.

5.2. DESCRIPCIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO

El presente estudio toma de referencia la OSI Donostialdea, donde se encuentra el hospital terciario de referencia del territorio histórico de Gipuzkoa (País Vasco). El área atendida por el Hospital Universitario Donostia (HUD) comprende a las Comarcas de San Sebastián, Tolosaldea y Urola Costa (26).

El HUD atiende igualmente todas las hospitalizaciones procedentes de la comarca del Bidasoa puesto que su hospital comarcal no cuenta con plantas de hospitalización.

Los hospitales de Zumarraga, Alto Deba y Mendara disponen de plantas de hospitalización pediátrica, pero remiten los casos graves al HUD, el único centro hospitalario que dispone de una Unidad de Cuidados Intensivos en Gipuzkoa.

El Territorio Histórico de Gipuzkoa tiene una extensión de 1.909 km² y cuenta con una población de 726.033 habitantes (INE, 2021) siendo su densidad de población mayor de 150 habitantes/m². Según el censo de 2021 Gipuzkoa cuenta con 100.102 habitantes menores de 14 años (51.436 niños y 48.666 niñas). (26-28)

5.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

5.2.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo de los casos diagnosticados desde junio 2018 hasta marzo del 2022 en el Servicio de Urgencias de Pediatría de HUD.

5.2.2 Selección de la población

Se incluyeron en el estudio todos los casos que cumplieron los siguientes criterios de inclusión en el periodo de estudio:

- Pacientes menores de 2 años.
- Con primer episodio de dificultad respiratoria por infección de VRS.
- Atendidos en el Servicio de Urgencias de Pediatría u hospitalizados en el HUD (en observación, planta o UCIP).

El periodo a estudio referido en este trabajo se definió como el comprendido entre el 1 de junio de 2018 al 31 de marzo del 2022, aunque el objetivo de la investigación es proseguir hasta el 30 de junio de 2022.

5.2.3. Modo de inclusión y protocolo de estudio

Se realizó una búsqueda a partir de los registros informatizados del Servicio de Pediatría y de Microbiología de todos los casos con dificultad respiratoria compatible con diagnóstico de bronquiolitis ocurridos entre el 1 de junio del 2018 y el 31 de marzo de 2022, este estudio cuenta con el informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del HUD.

Se obtuvo la información referente a las variables cualitativas (sexo, factores de riesgo, antecedentes, diagnóstico, datos clínicos y de la exploración física, expresión clínica, necesidad de ingreso, realización de radiografía de tórax, coinfecciones, tratamiento recibido y destino) y a las variables cuantitativas (fecha de atención, edad, valor numérico de la escala de gravedad de bronquiolitis, constantes vitales, datos analíticos y días de hospitalización).

Los datos obtenidos se introdujeron en una base de datos encriptada y disociados de los datos personales de acuerdo la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal y el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD).

5.2.4 Variables estudiadas

Una vez identificados los casos, se procedió a la realización de la revisión de las historias de los pacientes seleccionados y se extrajeron y codificaron las variables que se representan en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Variables del estudio.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Fecha de atención (día/mes/año)

Edad (meses)

Sexo

Factores de riesgo (edad < 12 semanas, prematuridad < 37 semanas al nacimiento o < 3 meses de edad corregida o cardiopatía, enfermedad pulmonar, inmunodeficiencia o patología neurológica)

Antecedentes (Dermatitis atópica, asma, atopia y/o rinoconjuntivitis alérgica en familiares de primer grado)

Diagnóstico de bronquiolitis (primer episodio de dificultad respiratoria en < 2 años)

Escala de valoración de la gravedad de Bronquiolitis (Escala de gravedad utilizada: WD, BQ score, PS)

Valor numérico de la escala de gravedad

ANF (muestra de aspirado nasofaríngeo)

Análítica sanguínea: PCT, PCR, leucocitosis

Radiografía de tórax

Tratamiento: oxigenoterapia, tratamiento previo con salbutamol, prueba de respuesta a salbutamol, mejoría tras administración de salbutamol, adrenalina nebulizada, antibioterapia (no antibioterapia, betalactámicos, macrólidos), corticoterapia

Destino: alta, observación, planta, UCIP

Días de ingreso

Soporte respiratorio avanzado en UCIP (oxígeno de alto flujo, VM o VMNI)

Coinfección

5.2.5. Diagnóstico de la infección.

El diagnóstico de infección respiratoria aguda se confirmó con una prueba de diagnóstico microbiológico. La toma de muestras se realizó o bien a través de un exudado faríngeo o con aspirado nasofaríngeo.

En el HUD durante el periodo epidémico se realizó sistemáticamente un test rápido y/o PCR para VRS (Alere i o COBAS Liat, Roche®) en pacientes pediátricos atendidos en el Servicio de Urgencias o que precisaban ingreso respectivamente.

Cuando el Servicio de Epidemiología y Vacunas del Departamento de Salud notificó los primeros casos confirmados de SARS-CoV-2 en 2020, se instauró el cribado sistemático de SARS-CoV-2 en los pacientes que acudían con sintomatología compatible con infección respiratoria aguda.

Adicionalmente, en la última temporada (2021/2022) se realizó PCR multiplex (Filmarray®) a niños diagnosticados de bronquiolitis. El Servicio de Medicina Preventiva realizó la vigilancia epidemiológica de todos los casos de VRS y SARS-CoV-2 hospitalizados (24).

5.3. DATOS CLÍNICOS Y DEFINICIONES

Se definió como presencia de factores de riesgo una edad < 12 semanas, prematuridad < 37 semanas al nacimiento o < 3 meses de edad corregida o cardiopatía, enfermedad pulmonar, inmunodeficiencia o patología neurológica.

A su vez, se definió como antecedentes el tener familiares de primer grado con dermatitis atópica, asma, atopia y/o rinoconjuntivitis alérgica referida en la historia clínica.

El diagnóstico de bronquiolitis se definió como primer episodio de dificultad respiratoria en menores de 2 años. Se utilizaron diferentes escalas de valoración de la gravedad de bronquiolitis: escala Wood-Downes-Ferres, Bronquiolitis score y Pulmonary score.

Tabla 4. Escala de Wood-Downes-Ferres para la valoración de la gravedad de bronquiolitis

pts	sibilantes	tiraje	FR	FC	Ventilación	cianosis
0	No	No	<30	<120	Buena, simétrica	No
1	Final espiración	Subcostal intercostal	31-45	>120	Regular, simétrica	Si
2	Toda espiración	+supraclavicular +aleteo nasal	46-60	>120	Muy disminuida	Si
3	Ambas fases	+supraesternal +intercostal	>60	>120	Tórax silente	Si

Leve: 1-3 pts.
SatO₂: >94%

Moderada: 4-7 pts.
SatO₂: 91-94%

Grave: 8-10 pts.
SatO₂: <91%

Tabla 5. SCORE de bronquiolitis para la valoración clínica de la gravedad de Osakidetza

Puntuación	0	1	2
Frecuencia Respiratoria (FR)	<45 rpm	46-60 rpm	>60 rpm
Auscultación pulmonar	Hipoventilación leve, sibilantes o subcrepitantes al final espiración	Hipoventilación moderada, sibilantes en toda la espiración	Hipoventilación grave, sibilantes inspiratorios y espiratorios
Retracciones	No hay o son leves: subcostal, intercostal	Moderadas: supraclavicular, aleteo nasal	Intensas: supraesternal
Saturación de O ₂ (SpO ₂) en aire ambiente [#]	>94%	92-94%	<92%
EPISODIO: LEVE: 0-1 puntos / MODERADO: 2-4 puntos / GRAVE: >4 puntos			

Tabla 6. Pulmonary score (PS)

Puntuación	Frecuencia respiratoria		Sibilancias	Musculatura accesoria
	<6 años	>6años		
0	<30	<20	No	No
1	31-45	21-35	Final de la espiración (con estetoscopio)	Dudoso incremento
2	46-60	36-50	Toda la espiración (con estetoscopio)	Incremento evidente
3	>60	>50	Inspiración y espiración (sin estetoscopio) ^(#)	Actividad máxima

^(#)Si no hay sibilantes y las retracciones son evidentes, puntuar 3

A los pacientes se les realizó una muestra de aspirado nasofaríngeo para el VRS, siendo positivo o negativo.

En cuanto a la analítica sanguínea, se determinó si fue realizada o no. En caso de realización se definió como PCT (procalcitonina) alterada cuando era superior a 0,5

ng/mL. La PCR (proteína C reactiva) alterada se definió cuando era superior a 20 mg/L y leucocitosis si era superior a 15.000. Se anotó la realización de radiografía de tórax o no.

En el apartado de tratamiento, se registró el uso de oxigenoterapia, así como la necesidad de soporte respiratorio y su tipología: oxígeno de alto flujo, VNI (ventilación no invasiva) y VM (ventilación mecánica). Se anotó si los pacientes tuvieron tratamiento previo con salbutamol, si respondieron o no a la prueba de salbutamol y si tuvieron mejoría tras administración de salbutamol y/o adrenalina nebulizada.

En la antibioterapia, se dividió en no administración de antibióticos, administración de betalactámicos (amoxicilina, ampicilina, cefotaxima) o macrólidos (azitromicina). Se observó también el uso o no de corticoterapia.

El destino se dividió en cuatro grupos, aquellos que fueron alta hospitalaria, aquellos que quedaron en la observación de urgencias pediátricas, aquellos que ingresaron en la planta de pediatría y los que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Por último, en aquellos casos con resultado positivo a VRS, se registró presencia o no de otros virus no VRS.

5.4. PERIODOS DE ESTUDIO

Se analizaron cuatro ondas epidémicas de VRS:

Periodo prepandémico: desde julio 2018 hasta junio de 2019 y desde julio 2019 hasta junio de 2020.

- Temporada 1: 1/07/2018-30/06/2019
- Temporada 2: 1/07/2018-30/06/2020

Periodo pandémico: desde julio de 2020 hasta diciembre de 2021 y desde enero 2022 hasta marzo 2022.

- Temporada 3: 1/07/2020-30/06/2021

- Temporada 4: 1/07/2021-30/06/2022*

*Este estudio está aún en seguimiento, aunque es poco probable que este año se vayan a detectar nuevos casos en los meses de mayo y junio.

5.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para analizar el impacto de la pandemia en las características clínico-epidemiológicas se definió como variable independiente el periodo (pandémico vs prepandémico) y como variables dependientes las características clínico-epidemiológicas (edad, sexo, factores de riesgo, antecedentes, diagnóstico, escala de gravedad, valor numérico, muestra de aspirado nasofaríngeo, analítica sanguínea, radiografía de tórax, tratamiento, destino, días de ingreso, soporte respiratorio avanzado en UCIP y coinfección).

En el análisis descriptivo se calculó las medidas de frecuencia (medias y proporciones) de las características clínico-epidemiológicas por periodo. Posteriormente, se estimó si existían diferencias estadísticamente significativas a través de la prueba de diferencia de medias (t de Student) y proporciones (Chi-cuadrado). Se indicó un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) para los parámetros estimados y se consideraron diferencias estadísticamente significativas con $p < 0,05$.

En el análisis analítico para estudiar el impacto de la variable independiente en las dependientes se ha utilizado la regresión logística (variables cualitativas), estimándose las odds ratios ajustadas por edad y sexo.

La importación, transformación, creación de matriz y el análisis de los datos se realizó STATA v.12 (STATA Corp LP, TX, USA)

5.6. SESGOS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Debe considerarse la infravaloración de casos leves de infección respiratoria por VRS, ya que en este estudio se analizan los pacientes que han llegado a urgencias pediátricas durante la pandemia COVID-19, por lo tanto, la mayoría serán casos graves.

5.7. ASPECTOS ÉTICOS

1. Consideraciones éticas: Se ha asegurado de que este estudio se realice de conformidad con los principios de la "Declaración de Helsinki" y garantizado el cumplimiento de la directiva de estudios clínicos de la UE (2001/20/CE). Se ha solicitado la autorización al CEIC del Hospital Universitario Donostia para la realización del estudio.

2. Responsabilidades del investigador: El investigador se ha asegurado de que se ha mantenido el anonimato de los pacientes y que sus identidades estén protegidas de partes no autorizadas. Los pacientes no han sido identificados por sus nombres, números de historia ni otro dato identificativo, sino por un código de identificación disociado de los datos clínicos reales.

3. Consideraciones adicionales: Los datos incluidos en este estudio sólo han sido usados para fines de investigación. En primer lugar, para la consecución de los objetivos principales y secundarios establecidos en este protocolo.

6. RESULTADOS

6.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

Durante el periodo de estudio (2018-2022) se recogieron 638 casos con infección respiratoria compatible con diagnóstico de bronquiolitis aguda. De los 638 casos 367 fueron positivo a VRS y de ellos 354 precisaron hospitalización (293 en planta de hospitalización y 61 en UCIP).

Figura 4. Diagrama de flujo resumen de la muestra objeto de este trabajo

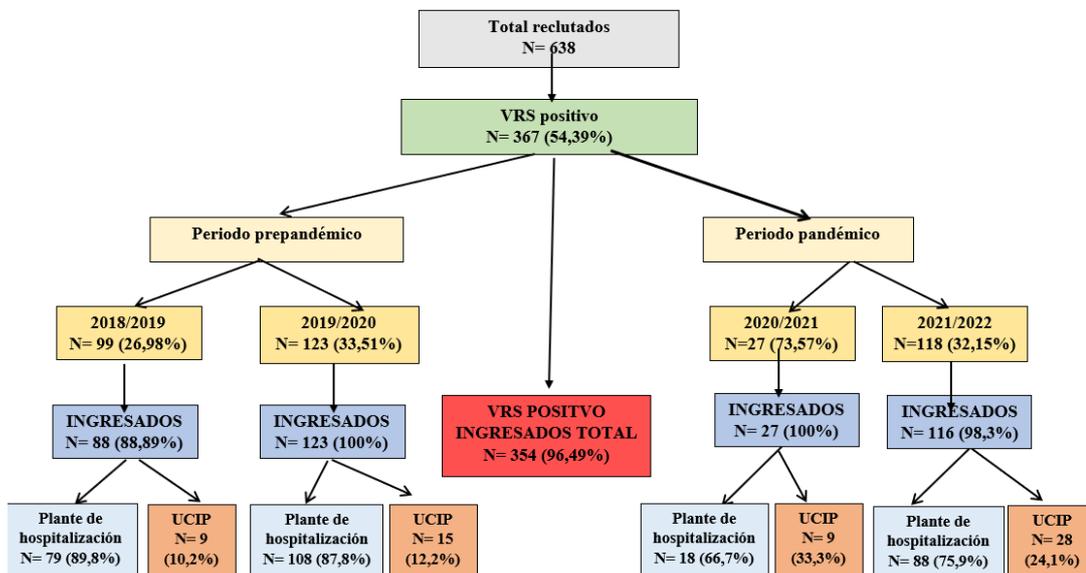


Figura 5. Representación gráfica del número de casos VRS positivo con infección respiratoria compatible con bronquiolitis por mes del año y onda epidémica



El pico de casos durante la prepandemia (línea azul 2018-2019, línea verde 2019-2020) se detectó en los meses de otoño- invierno (noviembre-diciembre). En la onda 2020-2021 (línea roja) se registró únicamente 27 casos (1 en agosto, 10 en mayo y 16 en junio). En la última onda epidémica (2021-2022, línea amarilla) se registró un incremento importante de casos desde la semana 23 alcanzando el pico máximo en dos meses, uno en Julio con 16 casos y el mayor en noviembre con 42 casos.

6.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

En la **Tabla 7** se puede observar el total de los casos con diagnóstico de dificultad respiratoria compatible con bronquiolitis que acudieron al Servicio de Urgencias de Pediatría del Hospital de Donostia. En total fueron 638 pacientes.

Figura 6. Representación gráfica del número de casos con diagnóstico de dificultad respiratoria aguda compatible con bronquiolitis atendidos en Urgencias del Hospital Universitario de Donostia por fecha de atención

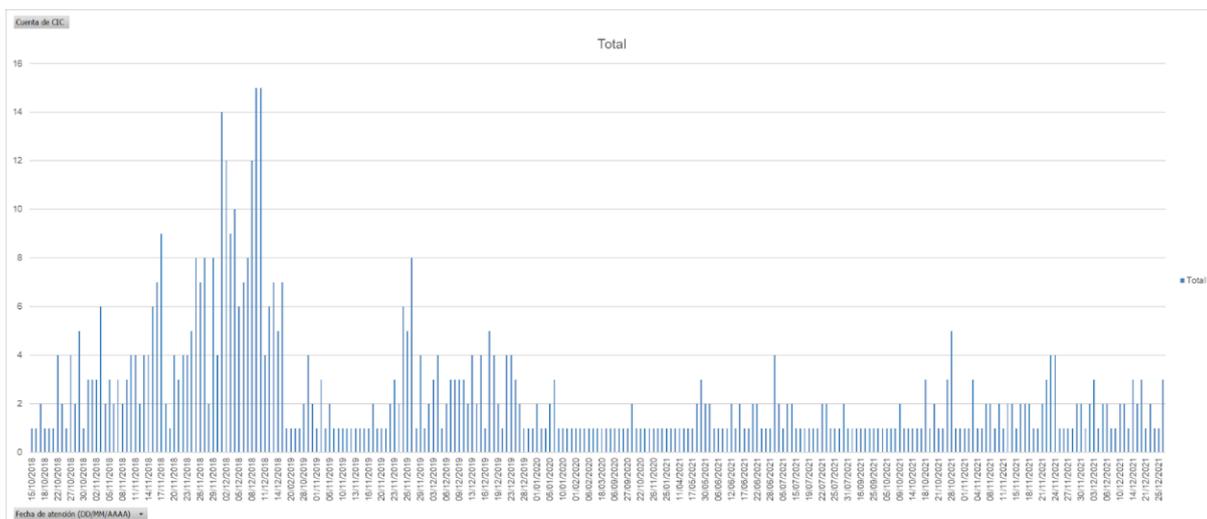


Tabla 7. Casos con diagnóstico de dificultad respiratoria compatible con bronquiolitis que acudieron al servicio de urgencias de pediatría del hospital de Donostia.						
	Casos	Pico máximo	Edad Media ±DE (IC95%)	Sexo (varón) (IC95%)	%VRS (IC95%)	NO VRS (IC95%)
2018/2019	296	Diciembre 138/296 (46,62%)	6,48 ±4,97	174 (58,78%)	99/115 (86,09%)	1/296 (0,34%)
2019/2020	147	Diciembre 65/147 (44,22%)	3,93 ±3,92	76 (51,70%)	123/146 (84,25%)	14/147 (9,52%)
TOTAL PRE-PANDEMIA	443	NA	5.64 (5.19- 6.08)	56,88 % (52.27- 61.5)	85,06 % (80.73- 89.38)	3.39 % (1.70- 5.07)
2020/2021	53	Junio 22/53 (41,51%)	6,30±5,58	35 (66,04%)	27/50 (54,00%)	15/53 (28,30%)
2021/2022	142	Noviembre 49/14 (34,51%)	4,34 ±5,01	85 (59,86%)	118/137 (86,13%)	29/142 (20,42%)
TOTAL PANDEMIA	195	NA	4.88 (4.14 - 5.62)	61.54 (54.71- 68.37)	77.54% (71.56- 83.52)	22.56 (16.7- 28.43)
TOTAL	638	NA	5,40 ±4,94	370 (57,99%)	367/448 (81,92)	59/638 (9,25%)
DIFERENCIA DE PROPORCIONES	NA	NA	0.76 (-0.073 - 1.59)	-4.65 (3.59- 12.89)	7.52 (0.14- 14.9)	-19.178 (-25.28 - 13.07)
P	NA	NA	0,2759	0,2721	0,0415	0,0000

En la población objeto de este trabajo, se parte de una muestra inicial de 367 casos de infección respiratoria por VRS durante el periodo de estudio (367 casos VRS positivo/638 casos con dificultad respiratoria compatible con bronquiolitis=57,52%) (**Tabla 8**). La distribución por sexos fue homogénea 200 (54,5%) varones y 167 (45,5%) mujeres. La edad media de la muestra fue de 3,89±4,23 meses. Se encontraron diferencias en cuanto al pico máximo de casos registrados en las 4 ondas epidémicas. En el período pre-pandémico se registró este pico máximo en el mes de diciembre en las dos ondas epidémicas estudiadas 48 casos (48,88%) en 2018/2019 y 60 casos (48,78%) en 2019/2020. En el periodo pandémico, en 2020/2021 el pico máximo de

casos se registró en el mes de junio con 16 casos (59,26%) y en 2021/2022 dos picos, uno en julio con 16 casos y el pico máximo en noviembre con 42 casos (35,59%).

Figura 7. Representación gráfica del número de casos de infección respiratoria aguda compatible con bronquiolitis y VRS positivo atendidos en Urgencias del Hospital Universitario de Donostia por fecha de atención

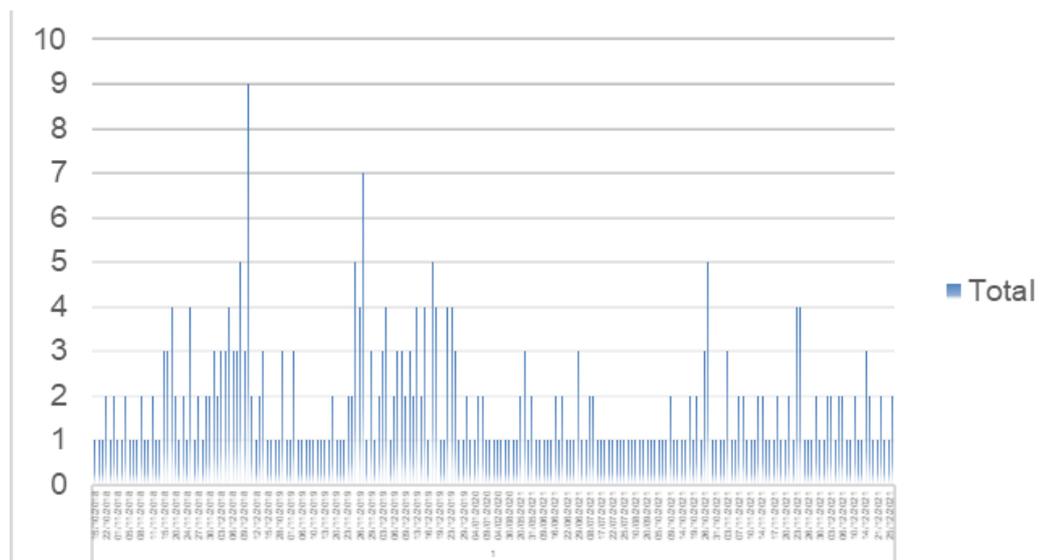


Tabla 8. Casos con diagnóstico de infección respiratoria aguda compatible con bronquiolitis y VRS positivo que acudieron al Servicio de Urgencias de Pediatría del Hospital de Donostia.

	Casos	Pico máximo	Edad media \pm DE (IC95%)	Sexo (varón; IC95%)	Escala de gravedad \pm DE (IC95%)	Factores de riesgo (IC95%)
2018/2019	99	Diciembre 48/99 (48,88%)	3,26 \pm 3,51	51 (51,52%)	6 \pm 1,59	62 (62,39%)
2019/2020	123	Diciembre 60/123 (48,78%)	4,02 \pm 3,99	64 (52,03%)	2,96 \pm 1,55	59 (47,97%)
TOTAL PRE-PANDEMIA	222 (60,49%)	NO APLICA (NA)	3,68\pm3,8 (3,18-4,19)	51,8% (45,23-58,37)	4,20\pm2,16 (3,9-4,51)	54,5% (47,95-61,05)
2020/2021	27	Junio 16/27 59,26%	4,74 \pm 5,82	17 (62,96%)	3,73 \pm 1,45	20 (74,07%)

2021/2022	118	Noviembre 42/118 (35,59%)	4,08±4,76	68 (57,63%)	2,9±1,43	86 (72,88%)
TOTAL PANDEMIA	145 (39,51%)	NA	4,20±4,9 (3,39-5,02)	58,62% (50,6-66,64)	3,08±1,47 (2,79-3,37)	73,1% (65,89-80,32)
Total	367	NA	3,89 ±4,23	200 (54,5%)	3,81±2,02	227 (61,85%)
Diferencia	NA	NA	0,52 (1,42-0,38)	-6,82 (-17,19-3,55)	1,13 (0,66-1,6)	-18,6 (-28,35- -8,85)
p	NA	NA	0,2555	0,1997	0,0000	0,0003

En la **Tabla 9**, se representa el total de los pacientes ingresados en las plantas de hospitalización del Hospital Universitario de Donostia durante las cuatro ondas epidémicas por infección respiratoria por VRS confirmada microbiológicamente. En total precisaron hospitalización 439 pacientes de los 638 (68,8%) y de ellos 354 (80,63%) fueron VRS positivos y supusieron un porcentaje de hospitalización del 96,46% de todos los pacientes VRS positivos (354/367). La edad media de los pacientes hospitalizados VRS positivos fue de 3,81±4,29 meses. Con una distribución homogénea por sexos 193 (54,52%) varones y 161 (45,48%) mujeres. El número máximo de ingresos coincidió con los meses que registraron los picos máximos epidémicos.

Estos datos quedan recogidos en la **Tabla 9**:

Tabla 9. Casos hospitalizados en el Servicio de Pediatría con diagnóstico de infección respiratoria compatible con bronquiolitis y-VRS positivo en el Hospital Universitario de Donostia.								
	Casos	Pico máximo	Edad media ±DE (IC95)	Sexo (% varón)	Estancia media ±DE	% Ingresos en UCIP	% Factores de riesgo	Puntuación escala ±DE (IC95)
2018/2019	88	Diciembre 43/88 (48,86%)	2,88± 3,28	45 (51,14%)	5,84± 2,85	9 9/88 (10,23%)	59 (67,05%)	6,04± 1,59
2019/2020	123	Diciembre 60/123 (48,78%)	4,02± 3,99	64 (52,03%)	5,61± 3,04	15 15/123 (12,2%)	59 (47,97%)	2,96± 1,55

TOTAL PRE-PANDEMIA	211; (95,0%) (92,19-97,9)	NA	3,55± 3,75 (3,04-4,05)	51,66 (44,92-58,4)	5,71± 2,95 (5,31-6,11)	11,37 (7,09-15,66)	55,92 (49,23-62,62)	4,15± 2,17 (3,84-4,47)
2020/2021	27	Junio 16/27 (59,3%)	4,74± 5,82	17 (62,96%)	7,5± 4,37	9 9/27 (33,33%)	20 (74,07%)	3,73± 1,45
2021/2022	116	Noviembre 41/116 (35,34%)	4,06± 4,78	67 (57,76%)	6,95± 3,28	28 28/116 (24,14%)	84 (72,41%)	2,9± 1,45
TOTAL PANDEMIA	143 (98,62) (96,72-100,52)	NA	4,2± 4,98 (3,37-5,02)	58,74 (50,67-66,81)	7,05 ±3,49 (6,47-7,63)	25,87 (18,7-33,05)	72,73 (65,43-80,03)	3,08± 1,48 (2,79-3,37)
Total	354	NA	3,81 ±4,29	193 (54,52%)	6,25 ±3,24	61 61/354 (17,23%)	222 (62,71%)	3,77± 2,01
DIFERENCIA	NA	-3,58 (IC95%: -7- -0,15)	-0,65 (-1,56 -0,26)	-7,08 (-17,6- 3,43)	-1,34 (-2,02- -0,66)	-14,5 (-22,86- -6,14)	-16,8 (-26,71- -6,9)	1,07± 0,24 (0,61- 1,55)
p	NA	0,7000	0,1619	0,1891	0,0001	0,0004	0,0013	0,0000

En la **Tabla 10** se puede observar en detalle el número de casos que precisaron traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario de Donostia. En total fueron 61 pacientes (61/354=17,23%) con una edad media de 2,74±3,64 meses y una distribución por sexos de 32 (52,46%) varones y 29 (47,54%) mujeres. En el periodo prepanidémico se registró este pico máximo en el mes de diciembre en las dos ondas epidémicas estudiadas, 6 casos (66,67%) en 2018/2019 y 7 casos (46,67%) en 2019/2020. En el periodo pandémico, en 2020/2021 el pico máximo de casos se registró en el mes de junio con 7 casos (77,78%) y en 2021/2022 el pico máximo fue en diciembre con 9 casos (32,14%)

Estos datos quedan recogidos en la **Tabla 10**:

Tabla 10. Casos con diagnóstico de infección respiratoria compatible con bronquiolitis y VRS positivo ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital								
	Casos	Pico máximo	Edad media ±DE	Sexo (%varón)	% Soporte respiratorio avanzado o UCIP	Estancia media ±DE (IC95%)	% Factores de riesgo (IC95%)	Escala de gravedad
2018/2019	9	Diciembre 6/9 (66,67%)	1,56±2,87	3 (33,33%)	9/9 (100%)	9,44 ±1,33	8 (88,89%)	7,43±1,4
2019/2020	15	Diciembre 7/15 (46,67%)	2,13±1,55	7 (46,67%)	14/15 (93,33%)	8,26 ±2,74	8 (53,33%)	4,55±1,97
TOTAL PRE-PANDEMIA	24	NA	3,55±3,75 (3,04-4,05)	51,66% (44,92-58,4)	23	5,71 ±2,95 (5,31-6,11)	66,67 (47,81-85,53)	5,67±2,25 (4,55-6,79)
2020/2021	9	Junio 7/9 (77,78%)	2,56±4,33	6 (66,67%)	9 (100%)	11,75 ±5,52	9 (100%)	4,38±1,92
2021/2022	28	Diciembre 9/28 (32,14%)	3,5±4,34	16 (57,14%)	27/28=96,43%	9,52 ±4,37	24 (85,71%)	4,35±1,84
TOTAL PANDEMIA	37	NA	4,2±4,98 (3,37-5,02)	58,74% (50,67-66,81)	36	7,05 ±3,49 (6,47-7,63)	89,19 (79,18-99,19)	4,36±1,82 (3,61-5,11)
Total	61	NA	2,74±3,64	32 (52,46%)	59/61 (96,72%)	9,49 ±3,92	49 (80,33%)	4,91±2,09
DIFERENCIA	NA	NA	-0,65 (-1,56-0,26)	-7,08 (-17,6-3,43)	NA	-1,34± (-2,02-0,66)	-22,52 (-43,87-1,17)	1,31 (0,05-2,56)
p	NA	NA	0,1619	0,1891	NA	0,0001	0,0306	0,0417

6.3. CARACTERÍSTICAS ASISTENCIALES

En la **Tabla 11** se observan las características asistenciales del total de los casos ingresados con infección respiratoria VRS positivo. En el periodo prepandémico ingresaron 211 casos (59,60%) casos. El 51,66% de los pacientes fueron varones con una edad media de $3,55 \pm 3,75$ meses. El tiempo de estancia media fue de $5,71 \pm 2,95$ días. Un 11,37% de los pacientes precisó traslado a UCIP por incremento de la gravedad de sus síntomas. La estancia media en UCIP fue de $8,71 \pm 2,35$ días. La edad media de ingreso en UCIP fue de $1,92 \pm 2,35$ meses.

Durante el período pandémico se registraron 143 casos (40,4%). El 58,74% de los pacientes fueron varones con una edad media de $4,2 \pm 4,98$ meses. El tiempo de estancia media fue de $7,05 \pm 3,49$ días, con una diferencia significativa de $-1,34\%$ (IC95%: $-2,02-0,66$; $p=0,0001$). La tasa de ingresos en UCIP durante este período fue del 25,87%, superior a la prepandémica, con una diferencia significativa de $-14,5\%$ (IC95%: $-26,71- -6,9$; $p=0,0013$). Con una media de estancia en UCIP de $10,03 \pm 4,97$ días. La edad media de ingreso en UCIP fue de $3,27 \pm 4,29$ meses.

Al analizar ambos períodos, se encuentra que la escala de gravedad de categorización inicial del cuadro fue inferior durante la pandemia (3,08 puntos) con respecto a la prepandemia (4,15 puntos) a pesar de que el porcentaje de traslado a UCIP fue superior durante la pandemia, con una diferencia significativa de 1,07% (IC95%: 0,6-1,55; $p=0,0000$). En cuanto a los factores de riesgo analizados (edad < 12 semanas, prematuridad < 37 semanas al nacimiento o < 3 meses de edad corregida o cardiopatía, enfermedad pulmonar, inmunodeficiencia o patología neurológica), se encontró en 118 pacientes prepandémicos (55,92%) y en 104 casos pandémicos (72,2%), con una diferencia significativa de $-16,80\%$ (IC95%: $-26,71- -6,9$; $p=0,0013$).

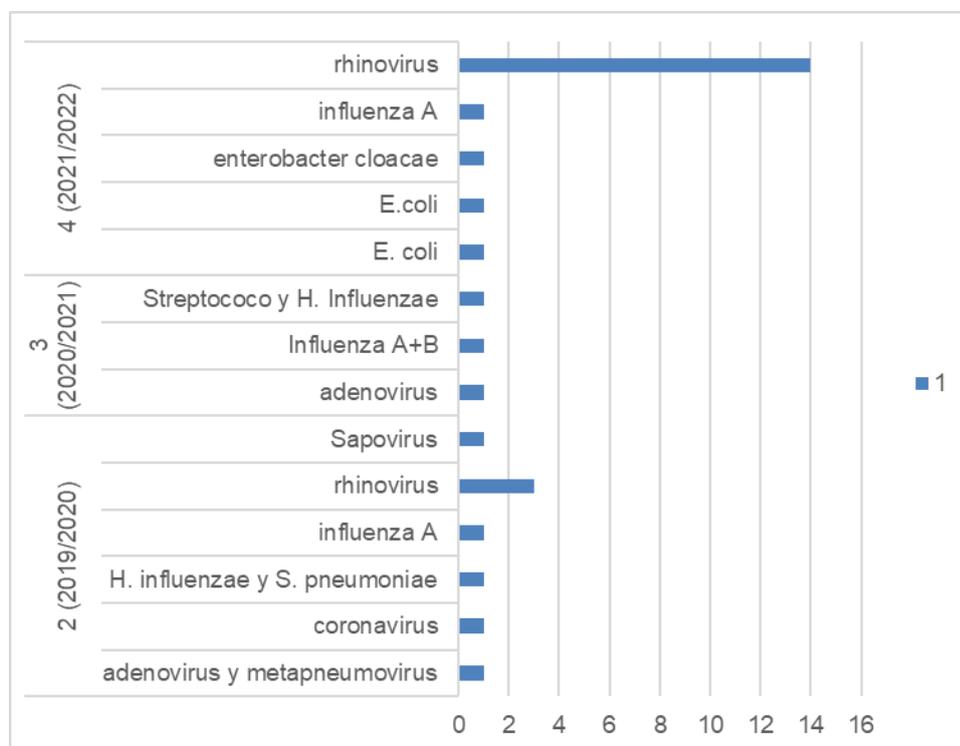
En el tratamiento de soporte administrado a los pacientes se ha observado una disminución en cuanto al empleo de adrenalina, con una diferencia significativa de 26,28% (IC95%: 19,24-3,32; $p=0,0000$) y salbutamol, con una diferencia significativa de 10,03% (IC95%: 1,17-18,89; $p=0,0322$, probablemente más en relación con la implantación de un programa orientado a la disminución del empleo de fármacos no efectivos en el manejo de la bronquiolitis aguda en pediatría y no relacionados con el tema que nos compete. Durante la pandemia se ha observado un incremento en el

empleo de oxigenoterapia, con una diferencia significativa de $-63,09\%$ (IC95%: $-70,4 - -55,77$; $p=0,0000$), en el empleo de corticoides, con una diferencia significativa de $-4,44\%$ (IC95%: $-8,85 - -0,03$ $p=0,0298$ y en el empleo de la antibioterapia, con una diferencia significativa de $-33,7\%$ (IC95%: $-42,35 - -25,04$; $p=0,0000$).

Como se puede ver, la mayoría de los pacientes ingresados en UCIP en los dos períodos estudiados precisaron soporte respiratorio avanzado de algún tipo, VNI (ventilación no invasiva) VM (ventilación mecánica).

En cuanto a las coinfecciones, se observó en 8 pacientes prepandémicos (3,79%) y en mayor proporción en la pandemia afectando a 21 pacientes (14,69%), con una diferencia significativa de $-10,89\%$ (IC95%: $17,24 - -4,55$; $p=0,0002$) Los microorganismos que estuvieron presentes en asociación con el VRS fueron el adenovirus, SARS-CoV-2, rinovirus, haemophilus influenzae, streptococo pneumoniae, metapneumovirus humano, sapovirus, E.coli y enterobacter cloacae.

Figura 8. Representación gráfica de los casos con coinfección por temporada



Estos datos quedan recogidos en la **Tabla 11**:

Tabla 11. Características asistenciales de los casos ingresados con infección respiratoria compatible con bronquiolitis y VRS positivo

	2018/ 2019	2019/ 2020	TOTAL PREPAN DEMIA	2020/ 2021	2021/ 2022	TOTAL PANDE MIA	DIFEREN CIA DE PROPOR CIONES	p
Casos	88	123	211 211/354 (59,60%)	27	116	143 143/354 (40,4%)		
Sexo (varón)	45 (51,14%)	64 (52,03%)	109 (51,66%)	17 (62,96%)	67 (57,76%)	84 (58,74%)	-7,08 (- 17,6-3,43)	0,1891
Edad Media ±DE	2,88± 3,28	4,02± 3,99	3,55± 3,75	4,74± 5,82	4,06± 4,78	4,2± 4,98	-0,65 (-1,56- 0,26)	0,1619
Tiempo total estancia (media)	5,84± 2,85	5,62± 3,04	5,71± 2,95	7,5± 4,37	6,94± 3,28	7,05± 3,49	-1,34 (-2,02- 0,66)	0,0001
Escala de gravedad (media)	6,04	2,96	4,15	3,72	2,9	3,08	1,07 (0,6- 1,55)	0,0000
Factores de riesgo	59 (67,05%)	59 (47,97%)	118 (55,92%)	20 (74,07%)	84 (72,41%)	104 (72,72%)	-16,80% (-26,71- -6,9)	0,0013
Traslado a UCIP	9 9/88 (10,23%)	15 15/123 (12,2%)	24 24/211 (11,37%)	9 9/27 (33,33%)	28 28/116 (24,13%)	37 37/143 (25,87%)	-14,5% (-22,86- 6,14)	0,0004
Tiempo de estancia media en UCIP	9,44 ±1,33	8,26 ±2,74	8,71± 2,35	11,75± 5,52	9,52± 4,37	10,03± 4,67	-1,32 (-3,39- 0,75)	0,2069
Edad media UCIP	1,56 ±2,87	2,13 ±1,55	1,92 ±2,1	2,56± 4,33	3,5± 4,34	3,27± 4,29	-1,35 (-3,24- 0,54)	0,1573

Oxígeno terapia	24 (27,27%)	42 (34,15%)	66 (31,28%)	26 (96,3%)	108 (93,1%)	134 (93,71%)	-63,09% (-70,4 – -55,77)	0,0000
Soporte respiratorio avanzado o UCIP	9 (100%)	14 (93,33%)	23 (95,83%)	9 (100%)	27 (96,72%)	36 (97,3%)	2,7% (10,99- 16,93)	0,6922
Prueba con salbutamol	54 (61,36%)	7 (5,69%)	61 (28,9%)	6 (22,22%)	21 (18,1%)	27 (18,88%)	10,03% (1,17- 18,89)	0,0322
Adrenalina	11 (12,5%)	51 (41,46%)	62 (29,38%)	3 (11,11%)	3 (2,59%)	6 (4,2%)	26,28% (19,24- 33,32)	0,0000
Corticoterapia	1 (11,36%)	3 (2,44%)	4 (1,9%)	2 (7,41%)	7 (6,03%)	9 (6,29%)	-4,44% (-8,85- -0,03)	0,0298
Antibióterapia	5 (5,68%)	7 (5,69%)	12 (5,68%)	6 (22,22%)	43 (37,07%)	49 (34,27%)	-33,7% (-42,35- -25,04)	0,0000
Coinfecciones	0 (0%)	8 (6,5%)	8 (3,79%)	3 (11,11%)	18 (15,52%)	21 (14,69%)	-10,89% (-17,24- -4,55%)	0,0002

Analizadas por temporadas las diferencias estadísticamente significativas en las variables clínico-epidemiológicas, se observó que, ajustados por edad y sexo, durante la pandemia el riesgo de ingresos superiores a 9 días fue mayor (OR=1,87), así como la presencia de factores de riesgo (OR=4,01) y la probabilidad de traslado a UCIP (OR=2,91), mientras que la escala de gravedad de los hospitalizados fue menor (OR=0,14). A su vez, la necesidad de precisar oxigenoterapia (OR=8,87) y antibioterapia (OR=6,33) fue mayor durante la pandemia, en cambio, el uso de salbutamol (OR=0,46) y adrenalina (0,09) fue menor. Por último, durante la pandemia se observó mayor presencia de coinfecciones (OR=4,09). (Tabla 12)

Tabla 12. Análisis univariante del impacto de la temporada (pre-pandémicas vs pandémicas) en las características clínico-epidemiológicas ajustado por edad y sexo.

	OR	(IC95%)	p
Días de ingreso > 9 días	1,87	1,04-3,37	0,038
Escala de gravedad (media)	0,14	0,06-0,35	0,000
Factores de riesgo	4,01	2,1-7,66	0,000
Traslados a UCIP	2,91	1,64-5,16	0,000
Oxigenoterapia	8,87	4,41-17,85	0,000
Salbutamol	0,46	0,26-0,81	0,007
Adrenalina	0,09	0,04-0,23	0,000
Corticoterapia	2,85	0,80-10,11	0,105
Antibioterapia	6,33	3,71-10,79	0,000
Coinfecciones	4,09	1,75-9,58	0,001

7. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio confirman que la epidemiología del virus respiratorio sincitial (VRS) se ha visto modificada durante la pandemia por la COVID-19, con una reducción del número de casos atendidos en el HUD.

Habitualmente, cada año, al llegar el invierno, las infecciones por virus respiratorios se incrementan y los casos de bronquiolitis crecen hasta alcanzar niveles epidémicos, provocando una importante demanda asistencial con riesgo de saturación del sistema sanitario y gran impacto socioeconómico. Las hospitalizaciones por bronquiolitis aguda en la población pediátrica suelen presentar una distribución dependiente del grupo de edad y estacionalidad. La epidemia de VRS ocurre en el periodo invernal diciembre y enero con menor actividad entre abril y octubre, lo cual coincide con lo que se ha observado en el periodo prepandémico de este estudio. Sin embargo, durante la temporada otoño-invierno 2020-2021 se observó que esta enfermedad permaneció prácticamente inexistente en España y otros países. (29)

La onda pandémica anual no tuvo lugar durante 2020/2021 acorde con lo publicado por otros autores (1,3,5,7,22,24,29,30,31) La aparición del SARS-CoV-2, las

intervenciones no farmacológicas que se instauraron como mascarillas, distanciamiento social, higiene de manos y ventilación y el confinamiento pudieron ser responsables de esta disminución, casi ausencia, no solo del VRS sino también de otros virus respiratorios.

Estos mismos autores manifestaban una elevada incertidumbre acerca de lo que podría ocurrir en la siguiente onda epidémica. Para poder prever puede ocurrir en el hemisferio norte, se observa lo que ocurre meses antes en Australia. Y allí se registró que tras la disminución de casos de SARS-CoV-2 y la relajación en las medidas no farmacológicas, apareció en el verano siendo un pico retrasado de casos de infección por VRS en pacientes de edad superior a los picos habituales invernales (4).

En este estudio en la temporada 2020/2021 hubo una práctica desaparición de casos en el otoño e invierno trasladándose el pico máximo que se alcanzó en junio. La temporada 2021/2022 comenzó con un pico en julio y volvió a presentar otro nuevo en noviembre. Ocurrió lo observado en Australia, el desplazamiento del pico máximo y un incremento de la edad media de los casos, aunque no significativamente.

En la onda epidémica 2021/2022 se han observado los dos picos de incidencia acumulada (uno en verano y otro en invierno). Esto apoya la hipótesis de que el pico de los meses estivales se correspondería con el esperado en la temporada 2020/2021, y el segundo el hecho de que VRS ha recuperado su estacionalidad.

Este cambio en el patrón del VRS se ha tratado de explicar debido a las medidas de prevención, como el cierre de los centros educativos. Sin embargo, hay que considerar que esta podría no ser la única explicación puesto que las guarderías y colegios se abrieron relativamente pronto y los niños menores de 6 años no estaban obligados a llevar mascarilla, aunque si se limitaron los aforos y se continuaron otras medidas como higiene de manos y superficies. Podrían existir otros factores en la ecuación como por ejemplo la interferencia viral, el SARS-CoV-2 pudo alterar directamente el patrón y la dinámica de la infección por VRS. Dado que se ha demostrado que puede haber una interferencia entre el VRS y la infección por rinovirus en niños, por lo que no sería descartable que el SARS-CoV-2 actuará directamente interfiriendo en la infección por VRS. (24)

En el periodo pandémico de este estudio, se ha podido observar el incremento de las coinfecciones. Los microorganismos que han estado presentes en las infecciones por VRS han sido el adenovirus, SARS-CoV-2, rinovirus, haemophilus influenzae, streptococo pneumoniae, metapneumovirus humano, sapovirus, E.coli y enterobacter cloacae. Algunos virus como el rinovirus, al contrario de los virus gripales o el VRS, continuaron circulando y causando infecciones respiratorias en niños a pesar de las medidas higiénicas para controlar la transmisión del SARS-CoV-2. Esto ha podido deberse tal y como se ha mencionado previamente, a que el uso de mascarillas en España no ha sido obligatorio en niños menores de 6 años, el principal grupo de riesgo para la infección de VRS. Aunque los autores que han demostrado esta circulación mantenida de rinovirus no han encontrado una explicación plausible del fenómeno, han hipotetizado que quizás los rinovirus se puedan transmitir por múltiples vías, lo que dificultaría bloquear la transmisión de los virus y/o al ser muy pequeños y estables podrían sobrevivir cierto tiempo en las superficies (32). Por último, el hecho demostrado de que se bloqueó la transmisión en niños mayores de 6 años y adultos sobre todo por el uso de mascarillas contribuyó sin duda a que el VRS circulara menos entre los niños menores de 6 años.

A pesar de que la escala de gravedad al diagnóstico fue inferior en la época prepandémica, se ha encontrado que el tiempo medio de estancia, los factores de riesgo, el uso de oxigenoterapia, el tratamiento con corticoides y la antibioterapia fue mayor. Esto pudo deberse a que la situación de incertidumbre generada por la pandemia quizá conjujo a la adopción de actitudes en el manejo del paciente algo distintas.

El porcentaje de admisiones en UCIP fue más elevado en la pandemia que en la prepandemia. Esto podría deberse al temor de los padres a infectarse con el SARS-CoV-2 en el hospital y, por lo tanto, ser más cautelosos antes de llevar a su hijo al servicio de urgencias. Por lo tanto, esto pudo aumentar el riesgo a ingresar en UCIP y tener que tratar a pacientes con afecciones más graves, que en cambio podrían haberse prevenido mediante una intervención más temprana y oportuna.

Aunque en la literatura se han descrito casos de coinfección por VRS y SARS-CoV-2 (33-35), en este estudio sólo se ha encontrado 1 caso entre los niños ingresados en el

Hospital Universitario de Donostia. Esto podría deberse a la menor propagación del virus en la población pediátrica y al uso de medidas preventivas no farmacéuticas. Sin embargo, la falta de disponibilidad de kits de detección de SARS-CoV-2 en la etapa inicial de la pandemia en el hospital puede haber distorsionado los datos recopilados y causado la pérdida de algunas bronquiolitis positivas para COVID-19. Esto supone una limitación para este estudio (33).

A su vez, deben señalarse entre los posibles sesgos el que la selección de la muestra limita que estos resultados pueden generalizarse a toda la población pediátrica. El hecho de que este estudio se haya realizado en un hospital terciario con datos de todas las hospitalizaciones por infección por VRS durante cuatro temporadas epidémicas (2018/2019, 2019/2020, 2020/2021, 2021/2022) le permite adquirir una base poblacional en lo relativo a los casos graves y de UCI y muestral suficientemente representativa de la OSI Donostialdea, Tolosaldea, Urola Costa y y Bidasoaldea en lo relativo a la población hospitalizada en edad pediátrica por infección respiratoria por VRS (24)

Esto resulta compatible con los resultados que arroja la comparación de la estacionalidad y evolución de los datos de hospitalización de este estudio con el número de casos registrados de Virus Respiratorio Sincitial en el Sistema de Información Microbiológica de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica de Gipuzkoa, dónde se observa un elevado grado de concordancia en la tendencia del número de casos notificados. **(Anexo I)**

8. CONCLUSIONES

- 1) La epidemiología del virus respiratorio sincitial (VRS) se ha visto modificada durante la pandemia del COVID-19 en la OSI Donostialdea, con una reducción del número de casos atendidos y hospitalizados en el HUD.
- 2) En la temporada otoño-invierno 2020-2021 hubo una práctica desaparición de casos, trasladándose el pico máximo a junio del 2021.
- 3) La temporada 2021-2022 comenzó con un pico en julio y volvió a presentar otro en noviembre.
- 4) El primer pico de casos de verano 2021-2022 se corresponde con el retraso de la onda de la temporada 2020-2021, y el segundo pico de noviembre de 2021-2022 muestra que el VRS ha recuperado ya su nicho ecológico y recuperado estacionalidad habitual.
- 5) La escala de gravedad al ingreso de los casos hospitalizados por VRS ha sido menor durante la etapa pandémica.
- 6) Se ha registrado un incremento de las coinfecciones con otros virus durante la pandemia.
- 7) La probabilidad de precisar de Cuidados Intensivos se ha incrementado durante la pandemia.
- 8) El tiempo de estancia, presencia de factores de riesgo, uso de oxigenoterapia, corticoides y antibioterapia se incrementó entre los hospitalizados por VRS durante la pandemia probablemente por la incertidumbre.

9. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Van Brusselen D., De Troeyer K., Ter Haar E., Vander Auwera A., Poschet K., Van Nuijs S., et al. Bronchiolitis in COVID-19 times: a nearly absent disease? *Eur J Pediatr.* 2021;180:1969–1973. doi: 10.1007/s00431-021-03968-6
- (2) Andina-Martinez D, Alonso-Cadenas JA, Cobos-Carrascosa E, et al.; SARS-CoV-2 acute bronchiolitis in hospitalized children: Neither frequent nor more severe. *Pediatr Pulmonol.* 2022 Jan;57(1):57-65. doi: 10.1002/ppul.25731. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34664782; PMCID: PMC8661835
- (3) Pelletier JH, Rakkar J, Au AK, Fuhrman D, Clark RSB, Horvat CM. Trends in US Pediatric Hospital Admissions in 2020 Compared With the Decade Before the COVID-19 Pandemic. 2021;4(2):e2037227. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.37227
- (4) 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. 2021;72(12):2199-202. DOI: 10.1093/cid/ciaa1475
- (5) Friedrich F, Ongaratto R, Scotta MC, Veras TN, Stein RT, Lumertz MS, et al. Early Impact of Social Distancing in Response to Coronavirus Disease 2019 on Hospitalizations for Acute Bronchiolitis in Infants in Brazil. 2021;72(12):2071-5. DOI: 10.1093/cid/ciaa1458
- (6) Calvo C, Alcolea S, Casas I, Pozo F, Iglesias M, Gonzalez-Esguevillas M, et al. A 14-year Prospective Study of Human Coronavirus Infections in Hospitalized Children: Comparison With Other Respiratory Viruses. 2020;39(8):653-7. DOI: 10.1097/INF.0000000000002760
- (7) Rius-Peris JM, Lucas-García J, García-Peris M, Tomás PE, Sequí-Canet JM, de Dios JG. Consequences of COVID-19 pandemic over acute bronchiolitis hospitalizations in the center and east of Spain. 2021;95(5):345-53. DOI: 10.1016/j.anpede.2021.06.006
- (8) Ministerio de Sanidad. información científica-técnica. Transmisión de SARS-CoV-2. [actualizado 15 Ene 2021; citado 6 Nov 2021]. Disponible en:

<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>

- (9) Mondelli MU, Colaneri M, Seminari EM, Baldanti F, Bruno R. Low risk of SARS-CoV-2 transmission by fomites in real-life conditions. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 29 de septiembre de 2020 [citado 14 de enero de 2021];0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30678-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30678-2/abstract)
- (10) Groß. Detection of SARS-CoV-2 in Human Breastmilk. *Lancet* (London, England) [Internet]. 21 de mayo de 2020 [consulta, 26 may 2020]; Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446324/from_single_result=Detection+of+SARSCoV2+in+human+breastmilk&expanded_search_query=Detection+of+SARS-CoV2+in+human+breastmilk
- (11) World health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020. [consulta, 21 dic 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
- (12) McAloon C, Collins Á, Hunt K, Barber A, Byrne AW, Butler F, et al. Incubation period of COVID19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open* [Internet]. 1 de agosto de 2020 [consulta, 5 nov 2020];10(8):e039652. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/10/8/e039652>
- (13) National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 [Internet]. [consulta, 18 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-66142028400325>
- (14) Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. COVID-19 persistente. Encuesta [Internet]. Disponible en: https://www.semg.es/images/2020/Noticias/20201111_Resultados_Encuesta_COVID_Persistente.pdf

- (15) Ministerio de Sanidad. información científica-técnica. Transmisión de SARS-CoV-2. [actualizado 25 Mar 2021; consulta, 8 Nov 2021]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Documento_TRANSMISION.pdf
- (16) Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y. A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. *J Infect Dis.* (2020) 221:1757–61. 10.1093/infdis/jiaa077
- (17) Fang F, Luo XP. [Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr.* 2 de febrero de 2020;58(2):81-5.
- (18) European Centre for Disease Prevention and Control. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. [Internet]. 2020 may. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic>
- (19) Weinberg J, Begg N, Ekdahl K, Blair I, Hawker J, Reintjes R. Communicable Disease Control and Health Protection Handbook. John Wiley & Sons, Ltd; 1 janvier 2012. p.185-187.
- (20) Yoshihiko Murata, Ann R. Falsey. RSV Infection in Elderly Adults. En: Patricia Cane, editor. Respiratory syncytial virus. Vol 14. UK: Elsevier; 2007. p. 141-182.
- (21) Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet Lond Engl.* 2017;389: 211-224.
- (22) Flores-Pérez P, Gerig N, Cabrera-López MI, de Unzueta-Roch JL, del Rosal T, Calvo C. Acute bronchiolitis during the COVID-19 pandemic. Elsevier España, S.L.U; 2021; DOI: 10.1016/j.eimc.2021.06.012
- (23) Sullivan SG, Carlson S, Cheng AC, Chilver, M. B., Dwyer, D. E., Irwin, M., et al. Where has all the influenza gone? The impact of COVID-19 on the circulation of influenza and other respiratory viruses, Australia, March to September 2020. *Euro Surveill.* 2020;25:2001847. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.47.2001847

- (24) Hernández-Rivas L, Pedraz T, Calvo C, Juan IS, José Mellado M, Robustillo A. Respiratory syncytial virus outbreak DURING THE COVID-19 PANDEMIC. How has it changed?. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2021;10.1016/j.eimc.2021.12.003. doi:10.1016/j.eimc.2021.12.003
- (25) Kuitunen I, Artama M, Haapanen M, Renko M. Rhinovirus spread in children during the COVID-19 pandemic despite social restrictions-A nationwide register study in Finland. *J Med Virol*. 2021;93:6063-6067. doi: 10.1002/jmv.27180. Epub 2021 Jul 11. PMID: 34228369; PMCID: PMC8426983.
- (26) Instituto Vasco de Estadística, Población de la C.A. de Euskadi por ámbitos territoriales y sexo. 31-XII-2021
- (27) Instituto Nacional de estadística. Censo de Población.
- (28) Instituto Vasco de Estadística, Habitantes, movimiento natural y migraciones. Anuario Estadístico Vasco 2021.
- (29) Bermúdez Barrezueta L, Gutiérrez Zamorano M, López-Casillas P, Brezmes-Raposo M, Sanz Fernández I, Pino Vázquez MDLA. Influencia de la pandemia COVID-19 sobre la epidemiología de la bronquiolitis aguda. Elsevier BV; 2021. (Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica).
- (30) Opek M.W., Yeshayahu Y., Glatman-Freedman A., Kaufman Z., Sorek N., Brosh-Nissimov T. Delayed respiratory syncytial virus epidemic in children after relaxation of COVID-19 physical distancing measures, Ashdod, Israel, 2021. *EuroSurveill*. 2021;26:2100706. doi: 10.2807/1560-7917.ES.202126.29.2100706.
- (31) Foley D.A., Yeoh D.K., Minney-Smith C.A., Martin A.C., Mace A.O., Sikazwe C.T., et al. The interseasonal resurgence of respiratory syncytial virus in Australian children following the reduction of coronavirus disease 2019 – related public health measures. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e2829–e2830. doi: 10.1093/cid/ciaa1906
- (32) Common Cold Virus Continued to Circulate in the midst of the SARS-CoV-2 Pandemic [consulta, 24 abr 2022]. Disponible en:

<https://www.idsociety.org/news--publications-new/articles/2021/common-cold-virus-continued-to-circulate-in-the-midst-of-the-sars-cov-2-pandemic/>

- (33) Curatola A, Lazzareschi I, Bersani G, Covino M, Gatto A, Chiaretti A. Impact of COVID-19 outbreak in acute bronchiolitis: Lesson from a tertiary Italian Emergency Department. United States: Wiley Subscription Services, Inc; 2021;56(8):2484-8. DOI: 10.1002/ppul.25442
- (34) André MC, Pätzug K, Bielicki J, Gualco G, Busi I, Hammer J. Can SARS-CoV-2 cause life-threatening bronchiolitis in infants? *Pediatr Pulmonol.* 2020;55:2842-2843.
- (35) Grimaud E, Challiol M, Guilbaud C, et al. Delayed acute bronchiolitis in infants hospitalized for COVID-19. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55:2211-2212

10. ANEXOS

ANEXO I. CASOS DE VRS EN GIPUZKOA (2018-2022)

Tabla 13. Relación de casos de VRS registrados el Sistema de Información Microbiológica. Unidad de Vigilancia Epidemiológica. Subdirección de Salud Pública. Delegación Territorial de Salud de Gipuzkoa. Departamento de Salud.

		AÑO					Total
		2018	2019	2020	2021	2022	
SEMANA EPIDEMIOLÓGICA	1	29	13	24	0	4	70
	2	17	3	13	0	2	35
	3	10	4	13	0	1	28
	4	20	2	5	0	0	27
	5	10	3	5	0	0	18
	6	5	0	10	0	0	15
	7	5	0	2	0	0	7
	8	5	1	5	0	0	11
	9	8	0	3	0	1	12
	10	3	0	1	0	0	4
	11	4	0	2	0		6
	13	1	0	2	0		3
	14	1	0	0	1		2
	15	0	0	0	1		1
	19	0	0	0	1		1
	20	0	0	0	2		2
	21	0	0	0	1		1
	22	1	0	0	3		4
	23	0	0	0	2		2
	24	0	0	0	3		3
	25	0	0	0	2		2
	26	0	0	0	10		10
	27	0	0	0	4		4
	28	0	0	0	1		1
	29	2	0	0	5		7
	30	0	0	0	2		2
	31	0	0	0	1		1
	32	0	0	0	1		1
	33	0	1	0	0		1
	35	1	0	0	0		1
	36	0	1	0	0		1
	37	0	0	0	1		1
	38	0	0	0	3		3

	39	0	1	0	4		5
	40	0	0	0	9		9
	41	3	0	0	12		15
	42	4	0	0	7		11
	43	7	1	0	18		26
	44	6	7	0	14		27
	45	16	2	0	24		42
	46	15	14	0	32		61
	47	16	15	0	25		56
	48	27	43	0	37		107
	49	22	48	0	29		99
	50	17	44	0	21		82
	51	12	50	0	17		79
	52	8	39	0	6		53
	53	0	3	0	0		3
Total		275	295	85	299	8	962