

Trabajo Fin de Grado  
Grado en Medicina

# LA INFLUENCIA DE LAS MEDIDAS DE PREVENCIÓN DEL SARS-CoV-2 EN LOS CASOS PEDIÁTRICOS DE VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL EN LA OSI BILBAO-BASURTO

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO (2021-2023)

Egilea /Autor:

Juan Manuel Rico San José

Zuzendaria / Director/a:

Dra. María Isabel Garrote Llanos

© 2023, Juan Manuel Rico San José



*Hay miradas que transmiten vida y sonrisas que borran lagrimas.*

Ana Blanco Badillo

*Hablar es una necesidad, escuchar es un arte.*

Johann Wolfgang von Goethe



*A mis padres por su sacrificio, amor y apoyo incondicional.*

*A la Dra. María Isabel Garrote por su guía en mi logro académico más importante.*

**LA INFLUENCIA DE LAS MEDIDAS DE PREVENCIÓN DEL SARS-CoV-2 EN LOS CASOS PEDIÁTRICOS DE VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL EN LA OSI BILBAO-BASURTO. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO 2021-2023.**

Palabras clave: Virus Respiratorio Sincital, SARS-CoV-2, bronquiolitis, intervenciones no farmacológicas, epidemiología.

## ÍNDICE

- <b>ABREVIATURAS</b> .....	ix
- <b>RESUMEN</b> .....	x
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
1.1. ANTECEDENTES .....	1
1.2. EPIDEMIOLOGÍA .....	2
1.3. TRANSMISIÓN .....	2
1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	3
1.5. FACTORES DE RIESGO .....	3
1.6. DIAGNÓSTICO Y CRITERIOS DE INGRESO .....	4
1.7. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN .....	6
1.7.1. Medidas de soporte .....	6
1.7.2. Oxigenoterapia .....	6
1.7.2.1. Soporte respiratorio en UCIP .....	7
1.7.3. Fármacos .....	7
1.7.4. Prevención .....	8
1.8. IMPACTO DE LA PANDEMIA COVID-19 EN LA CIRCULACIÓN DE VRS .....	8
1.8.1. Evolución de las temporadas epidémicas 2020-2021 y 2021-2022 .....	9
<b>2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS</b> .....	12
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	13
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	13
4.1. DISEÑO .....	13

4.2. PERIODO DE ESTUDIO .....	14
4.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	14
4.3.1. Criterios de inclusión .....	14
4.3.2. Criterios de exclusión .....	15
4.4. RECOGIDA DE DATOS .....	15
4.5. VARIABLES .....	15
4.6. MÉTODO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	16
4.7. ASPECTOS ÉTICOS .....	17
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>18</b>
5.1. DISTRIBUCIÓN TEMPORAL .....	19
5.2. COINFECCIONES .....	19
5.3. INCIDENCIA .....	20
5.4. ESTUDIO DE LOS CASOS VRS POSITIVOS INGRESADOS EN EL HUB .....	22
5.5. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS INGRESOS .....	24
5.6. GRAVEDAD .....	26
5.7. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y MEDIDAS TERAPÉUTICAS .....	29
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>31</b>
<b>7. LIMITACIONES .....</b>	<b>35</b>
<b>8. CONCLUSIONES .....</b>	<b>35</b>
<b>9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>37</b>
<b>10. ANEXO 1 .....</b>	<b>41</b>
<b>11. ANEXO 2 .....</b>	<b>43</b>

## **ABREVIATURAS**

- BLPAP (Bilevel Positive Airway Pressure)
- CIC (Código de Identificación Corporativo)
- CPAP (Continuos Positive Airway Pressure)
- ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control)
- FiO<sub>2</sub> (Fracción inspirada de Oxígeno)
- GGNN (Gafas Nasales)
- HUB (Hospital Universitario de Basurto)
- INE (Instituto Nacional de Estadística)
- INF (Intervenciones No Farmacológicas)
- OAF (Oxigenoterapia de Alto Flujo)
- OMS (Organización Mundial de la Salud)
- RD (Real Decreto)
- SNG (Sonda Nasogástrica)
- SOG (Sonda Orogástrica)
- TEP (Triángulo de Evaluación Pediátrica)
- UCIN (Unidad de Cuidados Neonatales)
- UCIP (Unidad de Cuidados Intensivos)
- UE (Unión Europea)
- VMI (Ventilación Mecánica Invasiva)
- VMNI (Ventilación Mecánica No Invasiva)
- VRS (Virus Respiratorio Sincitial)

## RESUMEN

**Introducción:** El Virus Respiratorio Sincitial (VRS) es un virus capaz de causar grandes epidemias de bronquiolitis, especialmente en niños pequeños. Es altamente contagioso y tiene un patrón epidémico estacional, presentándose durante los meses de invierno. Constituye el agente responsable de la mayoría de hospitalizaciones asociadas a la bronquiolitis. Por otra parte, el SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, fue declarado pandemia por la OMS el 11 de marzo de 2020 después de propagarse mundialmente. Las medidas de salud pública adoptadas para la contención de la pandemia COVID-19 han provocado cambios en la epidemiología del VRS.

**Material y métodos:** Estudio epidemiológico observacional, descriptivo y retrospectivo realizado en el Hospital Universitario de Basurto (HUB). Se analizaron los datos de incidencia, características demográficas y clínicas. La muestra se compone de pacientes menores de 12 meses ingresados con una prueba PCR positiva para VRS. Se compararon dos temporadas epidémicas: 01-09-2021 / 31-01-2022 y 01-09-2022 / 31-01-2023.

**Resultados:** Durante la temporada 2021-2022, en la que las medidas de salud pública estaban en vigor, el número de ingresos por bronquiolitis VRS (+) en el HUB fue de 49 de una población de 2339 habitantes menores de 1 año en Bilbao. Mientras que tras la retirada de dichas medidas el número de ingresos fue de 67 para una población de 2165 habitantes menores 1 año en Bilbao. En relación con la incidencia se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor = 0,0343) entre las dos temporadas. Los parámetros de gravedad revelan que durante 2022-2023 un mayor número de casos fueron menos graves que la temporada previa.

**Discusión:** En la actualidad no existe vacuna contra el VRS, por tanto, la infección y la transferencia transplacentaria de anticuerpos maternos son las principales formas naturales de inmunidad. Las medidas no farmacológicas para contener el SARS-CoV-2 redujeron la propagación del VRS. La falta de exposición al virus durante 2020-2021 produjo una deuda inmunológica en los niños y en la población en

general, lo que podría explicar el aumento de casos y las diferencias en cuanto a gravedad de los mismos. Además, la competencia microbiológica del SARS-CoV-2 podría ser responsable de la baja circulación del VRS lo que aumenta la susceptibilidad de los niños a las infecciones en temporadas posteriores.

**Conclusión:** El estudio muestra un aumento en la incidencia de bronquiolitis VRS (+) en la OSI Bilbao-Basurto en la temporada 2022-2023 frente a la temporada 2021-2022. Además, se ha observado un aumento de la tasa de hospitalización de pacientes con VRS durante el invierno de 2022-2023. Sin embargo, la gravedad de los pacientes ingresados es mayor en el primer periodo del estudio debido a que en la temporada previa prácticamente no circula el virus y la población no tiene la inmunidad reforzada. Se necesitan estudios adicionales para comprender las diferencias en cuanto a la gravedad antes y después de la pandemia. Las medidas de salud pública resultan importantes para proteger a los lactantes durante las epidemias del VRS puesto que no existe vacuna, ni tratamiento específico. Además, se trata de una causa importante de demanda asistencial y morbimortalidad infantil.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. ANTECEDENTES

El Virus Respiratorio Sincitial (VRS) es un mixovirus RNA del género Orthoneumovirus, perteneciente a la familia de los Paramixovirus, tiene dos grupos antigénicos principales de cepas, A y B, y múltiples genotipos dentro de los dos grupos (1). Se trata de un patógeno ubicuo capaz de causar grandes epidemias de bronquiolitis, que afectan a todas las edades, especialmente a los niños pequeños (2). Es altamente contagioso de forma que la mayoría los niños lo contraen en los dos primeros años de vida (3).

Una característica típica de las epidemias que produce es su marcado ritmo estacional presentándose habitualmente durante los meses de invierno. En los países del hemisferio norte, como en el caso de España, la mayor incidencia se da entre los meses de noviembre y febrero manteniendo esta periodicidad hasta la llegada de la pandemia COVID-19 (4).

El 31 de diciembre de 2019, la Oficina de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la República Popular de China recoge por primera vez un informe sobre el aumento de número de casos de una neumonía atípica en la ciudad de Wuhan. Posteriormente, durante los siguientes meses la progresión de la transmisión del ahora conocido como SARS-CoV-2 causante de dicha neumonía atípica da lugar a que el 13 de marzo de 2020 el director de la OMS declare Europa como epicentro de la transmisión del virus. Siendo Europa el lugar con más casos y muertes notificados con respecto al resto del mundo en su conjunto al margen de la República Popular de China. Desde el 11 de marzo de 2020 la OMS declaró la pandemia internacional debido a la alarmante situación de propagación del SARS-CoV-2 causante de la enfermedad COVID-19 (5).

## **1.2. EPIDEMIOLOGÍA**

El VRS constituye el agente etiológico responsable infecciones respiratorias que afectan a cerca del 60% los niños menores de 1 año y casi al 100% de los menores de 2 años (6). Estas infecciones pueden ser especialmente graves en lactantes menores de 12 meses de edad y prematuros (7). Sin embargo, también pueden ser personas vulnerables frente a este virus los mayores de 65 años, las personas con enfermedades cardiovasculares y/o respiratorias o con alteraciones del sistema inmunitario (8).

Se trata de una de las principales razones de consulta en atención primaria y en las urgencias pediátricas. Además, también es la principal causa de hospitalización durante los periodos de máxima incidencia. En concreto, en Europa la incidencia de hospitalización asociada al VRS durante el primer año de vida es de 1,8%, es decir, 1 de cada 56 lactantes sanos y a término es ingresado anualmente (9). Se estima que casi hasta el 70% de las hospitalizaciones por bronquiolitis son debidas al VRS. Se considera la segunda causa de mortalidad por enfermedades infecciosas a nivel mundial en niños de entre 1 y 12 meses, siendo superada únicamente por el paludismo (6).

En concreto, el VRS es la causa más frecuente de bronquiolitis y neumonía en menores de 1 año (10). La bronquiolitis constituye globalmente la infección respiratoria aguda de vías bajas más frecuente en la infancia suponiendo además un porcentaje importante de los ingresos hospitalarios pediátricos (11,12). Esta entidad se define por el primer episodio de sibilancias en un niño menor de 24 meses, que se acompaña de disnea y unos pródromos de tipo catarral que incluyen fiebre, tos, rinorrea, dolor de garganta y cefalea entre otros (3).

## **1.3. TRANSMISIÓN**

Las infecciones respiratorias virales se transmiten principalmente a través de la exposición a fluidos respiratorios contaminados con el agente viral. En el caso concreto del SARS-CoV-2 ocurre principalmente de 3 formas: 1.- inhalación de

aerosoles 2.- impacto de gotas y gotículas que se generan al hablar, toser o estornudar que impactan sobre las mucosas de fosas nasales, boca u ojos 3.- contacto con superficies o fómites contaminados (13). En el caso del VRS que es un patógeno ubicuo capaz de sobrevivir hasta 7 horas en superficies no porosas se transmite a través secreciones nasofaríngeas contaminadas mediante mecanismos similares (10).

#### **1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Los síntomas por la infección por VRS se manifiestan generalmente pasados unos 4-6 días de incubación. Los síntomas y signos iniciales suelen ser leves y similares a un resfriado común pudiendo incluir los siguientes:

- Secreción nasal
- Tos
- Estornudos
- Rechazo o dificultad para realizar las tomas
- Fiebre

Sin embargo, en lactantes muy pequeños los únicos síntomas pueden ser la irritabilidad, la disminución de actividad o la aparición de apneas (10).

En ocasiones el VRS da lugar a una infección de vías respiratorias bajas de mayor gravedad apareciendo signos de dificultad respiratoria (tiraje, taquipnea, sibilantes, crepitantes, hipoxemia, etc.), habitualmente la enfermedad alcanza la máxima gravedad a las 48-72 horas del inicio del cuadro y posteriormente mejora lentamente en 7-10 días, aunque la tos puede persistir hasta 3-4 semanas (14).

#### **1.5. FACTORES DE RIESGO**

Los individuos de cualquier edad pueden contraer una infección por VRS, sin embargo, las personas con mayor susceptibilidad de sufrir complicaciones son las siguientes (15):

- Niños prematuros menores de 2 años de edad

- Niños con displasia broncopulmonar
- Antecedente de episodio previo de bronquiolitis
- Lactantes menores de 6 meses
- Niños menores de 2 años con enfermedades pulmonares crónicas como asma
- Niños con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas
- Niños con trastornos neuromusculares que dificultan tragar o eliminar las secreciones de moco
- Adultos y niños con alteraciones del sistema inmunitario
- Adultos mayores de 65 años

La infección por VRS en la infancia temprana tiene repercusiones en el futuro puesto que está asociada a la aparición posterior de sibilancias recurrentes, asma, reducción de la capacidad pulmonar y por lo tanto de la calidad de vida.

Cuando los lactantes de alto riesgo son hospitalizados con una bronquiolitis, si el agente causal es el VRS, tienen un riesgo de mortalidad y reingreso superior. Un estudio revela una disminución de la mortalidad desde 2004 hasta 2012 probablemente debido a una mejor calidad asistencial. Sin embargo pone de manifiesto una variabilidad interhospitalaria en función de la calidad de la atención médica y los factores socioeconómicos (16).

## **1.6. DIAGNÓSTICO Y CRITERIOS DE INGRESO**

A la llegada de un paciente con bronquiolitis al Centro de Salud o al Servicio de Urgencias se debe realizar una evaluación inicial mediante el Triángulo de Evaluación Pediátrica (TEP). Por norma no son necesarias pruebas complementarias para el diagnóstico como una radiografía de tórax, analíticas sanguíneas y/o de orina y test de detección microbiológica (17). Hasta la llegada de la pandemia por SARS-CoV-2 el diagnóstico de una infección por VRS era fundamentalmente mediante la evaluación clínica de los síntomas y signos del examen físico (15, 17). En este sentido McConnochie definió en 1993 la bronquiolitis aguda como el primer

episodio agudo de sibilancias espiratorias en un niño/a menor de 24 meses y en presencia de pródromos catarrales (17).

No obstante, la sintomatología de la enfermedad COVID-19 y la gripe es superponible a la de la bronquiolitis. Por este motivo, durante la pandemia fue necesario implementar pruebas complementarias adicionales como la obtención de muestras mediante hisopo nasofaríngeo u orofaríngeo para poder diferenciar genes específicos de los virus mediante RT-PCR (13).

Para la evaluación del grado de afectación se pueden emplear diferentes escalas como la escala de Tal modificada o la escala de Wood-Downes modificada (**Tabla 1**).

**Tabla 1. Escala de Wood-Downes modificada para la bronquiolitis.** Crisis leve: 1-3; moderada: 4-7; grave: 8-14<sup>[18]</sup>.

	0	1	2	3
Cianosis	No	Si		
Ventilación	Buena	Disminuida	Muy disminuida	Tórax silente
Sibilancias	No	Final de la espiración	Toda la espiración	Inspiración y espiración
Tiraje	No	Subintercostal	Supraclavicular + aleteo nasal	Supraesternal
Frecuencia respiratoria	< 30	31-45	46-60	> 60
Frecuencia cardíaca	< 120	> 120		
Crisis leve: 1-3; moderada: 4-7; grave: 8-14.				

A pesar de que la mayoría de casos de bronquiolitis cursan de forma autolimitada y se resuelven mediante un manejo ambulatorio existen unos criterios de hospitalización que incluyen (17):

- Edad inferior a 6 semanas independientemente del grado de distrés respiratorio.
- Episodio de apnea presenciado por los progenitores y/o personal sanitario.

- Letargia, deshidratación, afectación del estado general.
- Ingesta alimentaria insuficiente o episodios de atragantamientos frecuentes.
- Necesidad de aporte suplementario de O<sub>2</sub> para mantener una Saturación de O<sub>2</sub> > 94%.
- Signos de dificultad respiratoria: aleteo nasal, retracciones costales, quejido.
- Puntuación >5 en la escala de Tal modificada tras la aspiración de secreciones nasofaríngeas y administración de terapias adicionales.
- Entorno social no favorable
- Precisan ingreso en la UCIP:
  - Insuficiencia respiratoria grave que sin mejora clínica con tratamiento o que empeora en menos de 1 hora.
  - Episodios de apnea recurrentes que se acompañan de descenso de la saturación de O<sub>2</sub>.

Aproximadamente el 2-3% de los niños menores de 12 meses precisan hospitalización y, de ellos, el 2-6% necesitarán ingreso en UCIP.

## **1.7. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN**

### **1.7.1. Medidas de soporte**

Los pacientes clasificados como leves no precisarán de un tratamiento específico de forma que se controlarán de forma ambulatoria. En el domicilio se emplearán medidas como la aspiración de secreciones, una posición semiincorporada con la elevación del cabecero y el fraccionamiento de las ingestas alimentarias (17).

### **1.7.2. Oxigenoterapia**

Se recomienda aporte suplementario de O<sub>2</sub> a aquellos pacientes con una SatO<sub>2</sub> < 92-94%. Para ello se empleará oxigenoterapia en gafas nasales (GGNN) u oxigenoterapia de alto flujo (OAF) mediante gafas nasales o mascarilla

administrando O<sub>2</sub> humidificado y caliente. Para el cálculo del flujo máximo de OAF se utilizarán las siguientes fórmulas (17):

- $\leq 10$  kg: 2 l/kg/min hasta un máximo de 20 l/min.
- $> 10$  kg: 2 l/kg/min para los primeros 10 kg + 0,5 l/kg/min por cada kg extra por encima de 10 hasta un máximo de 40 l/min.

#### 1.7.2.1. Soporte respiratorio en UCIP

En caso de insuficiencia respiratoria grave se pueden emplear:

- Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).
- Ventilación no invasiva con dos niveles de presión (BLPAP).
- Ventilación mecánica invasiva. Indicada en caso de incremento del distrés respiratorio (a menudo asociado con agitación o nivel de conciencia reducido), con riesgo de parada por fatiga muscular, así como en apneas recurrentes y en caso de fracaso de CPAP/BLPAP (necesidad de  $FiO_2 \geq 0,6$ , S/F  $\leq 150-200$ ) (19).

#### 1.7.3. Fármacos

Hasta la fecha no se han descubierto terapias diana para el tratamiento, por tanto, no existe un tratamiento específico (20).

No está indicado emplear broncodilatadores inhalados en niños con un primer episodio de bronquiolitis. Se puede valorar la utilización de salbutamol inhalado en niños con antecedente de asma o atopia y se podría considerar el uso de adrenalina nebulizada en cuadros de bronquiolitis moderados o graves. Finalmente, otros tratamientos farmacológicos como los corticoides inhalados u orales se consideran inadecuados en la actualidad. El tratamiento antibiótico únicamente debe emplearse en casos de sospecha de infección bacteriana concomitante (17).

#### **1.7.4. Prevención**

En la actualidad no existe ninguna vacuna aprobada para el VRS, sin embargo, varias de ellas se encuentran en ensayos clínicos activos (20). Entre los tratamientos de prevención pasiva frente a la infección por VRS aprobadas se encuentra el pavilizumab y nirsevimab.

Por un lado, pavilizumab constituye un anticuerpo monoclonal humanizado de ratón dirigido contra la proteína de fusión del virus (VRS-F) a la que se une inhibiendo la fusión celular. Por otra parte, recientemente desde el 4 de noviembre de 2022 se encuentra aprobado, nirsevimab, otro anticuerpo monoclonal que actúa uniéndose a diana antigénica de la proteína F bloqueando la fusión celular.

La ventaja de este último es el aumento de semivida y por tanto solo necesita la administración de una única dosis intramuscular antes del periodo epidémico frente a las 5 dosis de pavilizumab. Además, nirsevimab está aprobado para su administración tanto en recién nacidos y lactantes de riesgo como en sanos. Sin embargo, el empleo de pavilizumab está limitado a bebés de alto riesgo (prematuros, cardiopatías congénitas o enfermedad pulmonar crónica) (6, 20). Existen otros anticuerpos monoclonales en desarrollo como el MK-1654 (21).

#### **1.8. IMPACTO DE LA PANDEMIA COVID-19 EN LA CIRCULACIÓN DE VRS**

En España se emplearon instrumentos constitucionales como el estado de alarma y sus sucesivos reales decretos leyes para paliar las consecuencias de la pandemia. Se articularon las medidas jurídicas que permitieron la instauración un conjunto de intervenciones no farmacológicas (INF). Entre ellas la limitación de la libertad de libre circulación, la implementación de medidas de prevención e higiene básicas como el lavado de manos, mantener la distancia social y el uso de mascarillas para disminuir el riesgo de contagio (22).

En concreto, mediante la ley 2/2021 del 29 de marzo de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria

ocasionada por el COVID-19 con entrada en vigor al día siguiente se adoptaron medidas de limitación de la libertad de movimiento libre y uso de mascarillas en la vía pública, en espacios al aire libre y en cualquier espacio cerrado de uso público o que se encuentre abierto al público (22). Posteriormente, el Real Decreto-ley 13/2021, de 24 de junio postuló cambios en la obligatoriedad del uso de mascarillas siendo obligatorias en cualquier espacio cerrado de uso público o que se encuentre abierto al público o en cualquier espacio al aire libre siempre y cuando no se pueda mantener una distancia de 1,5 m entre personas no convivientes (23). Más adelante, en diciembre de 2021 volvió a ser obligatorio el uso de mascarillas en exteriores salvo para la práctica deportiva. Luego, comenzó la desescalada en cuanto a mascarillas mediante RD 115/2022 del 8 de febrero de 2022 para finalmente poner fin al uso de mascarillas salvo excepciones como centros sociosanitarios mediante el RD 286/2022 del 19 de abril de 2022.

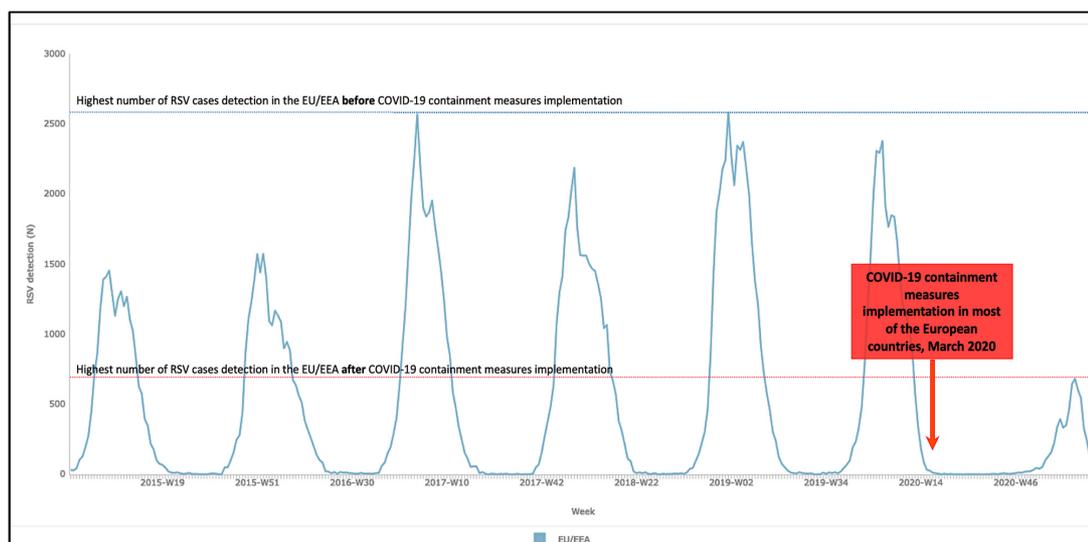
Estas medidas han sido eficaces para contener la transmisión del virus SARS CoV-2, pero también han dado lugar a importantes cambios en la epidemiología de las enfermedades producidas por otros microorganismos de transmisión por vía aérea (20, 27, 28).

### **1.8.1. Evolución de las temporadas epidémicas 2020-2021 y 2021-2022**

Las INF han sido eficaces para contener la transmisión del virus SARS CoV-2, pero también se ha evidenciado un descenso en la transmisión de otros virus respiratorios como el VRS o el virus de la gripe, dando lugar a importantes cambios en la epidemiología de las enfermedades producidas por microorganismos de transmisión por vía aérea (20, 27, 28).

El Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) registró un descenso en la detección VRS durante el brote estacional 2020-2021. En este sentido, los brotes estacionales previos (2016-2017, 2017-2018, 2018-2019, 2019-2020) registraron cifras de 2000-2500 casos por semana durante el periodo de incidencia máxima mientras que, en el periodo 2020-2021, con la pandemia

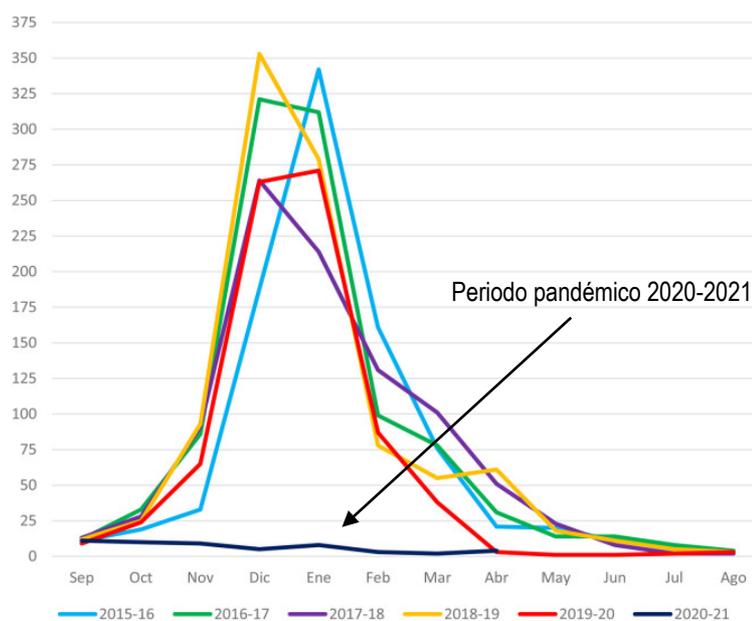
COVID-19 y las medidas de contención instauradas, se notificaron menos de 700 casos por semana como se muestra en la **Figura 1** (20).



**Figura 1.** Efecto de las medidas de contención implementadas sobre la incidencia de VRS<sup>[20]</sup>. Muestra el número de casos detectados de VRS por semana a nivel europeo.

En los países de nuestro entorno la carga de bronquiolitis por VRS disminuyó considerablemente durante la segunda ola de COVID-19 que abarcó desde finales de septiembre hasta principios de diciembre de 2020 coincidiendo en parte con el habitual brote estacional de VRS (29). Países como Francia reportaron unas cifras de hospitalización 82,5% inferiores a los valores previstos y del mismo modo una reducción de 85,3% en las admisiones en la UCIP. Sin embargo, los autores destacan que a pesar de las medidas de distanciamiento físico en Francia los niños continuaron asistiendo a escuelas y guarderías. Por tanto, a la vista de la reducción de la carga de VRS sugieren que los adultos pueden desempeñar un papel fundamental en la propagación de los virus hacia los niños (20).

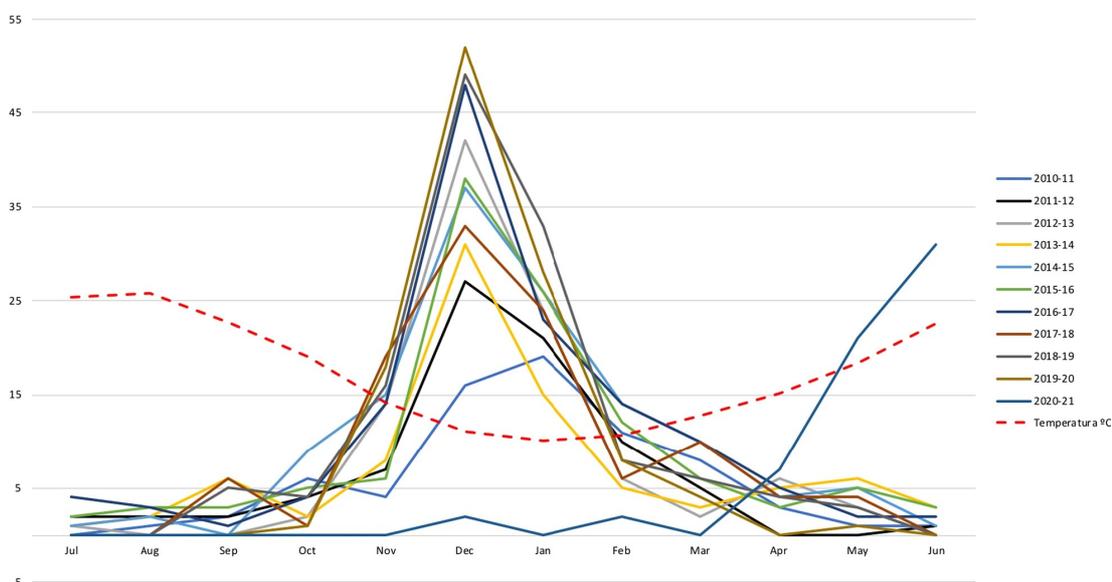
En España se llevó a cabo un estudio multicéntrico, observacional, descriptivo y ambispectivo en la que participaron 16 hospitales españoles con el objetivo de estudiar a lactantes ingresados por bronquiolitis aguda. Se compararon cualitativamente y cuantitativamente 5 temporadas epidémicas previas a la pandemia por SARS-CoV2 (2015-2020) frente a la temporada 2020-2021. El análisis de los resultados constató una reducción del 94,1% de los ingresos por bronquiolitis entre el periodo previo y la temporada epidémica (2020-2021) coincidente con el auge de la pandemia COVID-19 como muestra la **Figura 2** (30).



**Figura 2.** Total de ingresos por bronquiolitis aguda en los hospitales participantes por mes y año<sup>[30]</sup>.

Posteriormente, en España con la relajación de las intervenciones no farmacológicas adoptadas durante la pandemia COVID-19 se observó un pico inusual y retrasado durante la primavera - verano de 2021 en comparación con temporadas anteriores de otoño - invierno, según un estudio descriptivo realizado en el Hospital Sant Joan de

Déu en Barcelona (31) (**Figura 3**). De igual manera, este brote poco común también se observó en otros lugares del mundo como en Israel (32) o en China (33).



**Figura 3. Curva de incidencia de cada temporada epidémica de bronquiolitis desde 2010 hasta 2021, con la curva de la temperatura media<sup>31</sup>. Se aprecia un pico de incidencia inusual y retrasado en primavera-verano de 2020-2021.**

## 2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

Teniendo en cuenta lo expuesto se propone realizar un estudio epidemiológico descriptivo retrospectivo en la OSI Bilbao-Basurto para conocer la situación epidemiológica y los cambios surgidos en relación con la infección pediátrica por VRS durante la pandemia de COVID-19 analizando dos periodos epidémicos. Uno en el que estaba implementado el uso de las mascarillas faciales como medida de Salud Pública para la prevención de la transmisión de SARS-CoV-2, periodo 01-09-2021 al 31-01-2022 y otro tras su retirada, periodo 01-09-2022 al 31-01-2023.

La introducción de las medidas para la prevención de la transmisión del SARS-CoV-2, fundamentalmente la obligación del uso de la mascarilla, ha supuesto un descenso en el número global de infecciones respiratorias por VRS en la edad pediátrica, con el consiguiente descenso de los casos graves que precisan hospitalización en niños/as menores de 12 meses mientras estas medidas han permanecido vigentes.

Como hipótesis se plantea que tras la retirada de las mascarillas se producirá un repunte del número de casos en la temporada 2022-2023 y que debido a la muy baja circulación del virus durante la temporada 2020-2021 los casos pueden ser de mayor gravedad en las siguientes temporadas.

### **3. OBJETIVOS**

Los objetivos del estudio son los siguientes:

- Describir el impacto de las medidas adoptadas por Salud Pública para la prevención de la transmisión de SARS-CoV-2, sobre la infección respiratoria producida por el VRS en los pacientes pediátricos <12 meses en nuestro medio.
- Conocer la incidencia de hospitalizaciones de niños menores de 12 meses por VRS en la OSI Bilbao-Basurto en los periodos 2021-2022 y 2022-2023.
- Describir y comparar las características demográficas y clínicas de los pacientes con infección VRS que precisan ingreso en ambas temporadas.

### **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **4.1. DISEÑO**

Para responder a la hipótesis formulada se realizará un estudio epidemiológico observacional, descriptivo y retrospectivo analizando el número de niños menores de 12 meses con infección VRS diagnosticados en la OSI Bilbao-Basurto y que precisan ingreso en el Servicio de Pediatría. Para ello se establecerán dos cohortes temporales definidas por los periodos 2021-2022 y 2022-2023.

## 4.2. PERIODO DE ESTUDIO

Se analizaron dos periodos epidémicos, por un lado, el periodo de 01-09-2021 al 31-01-2022 en el que era obligatorio el uso generalizado de mascarillas por parte de la población general. Por otro lado, el periodo en el que se levanta la obligatoriedad 01-09-2022 al 31-01-2023.

A su vez, para poder comparar las tasas de incidencia en nuestro medio se han recogido datos de tres temporadas a las analizadas en este estudio.

## 4.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio comprende a todos los niños/as menores de 12 meses que se enfrentan por primera vez a la temporada epidemiológica del VRS. En concreto dentro de este grupo de población a los atendidos por bronquiolitis en la Sección de Urgencias de Pediatría del HUB con prueba PCR-VRS positiva en los periodos descritos anteriormente.

Entre las técnicas PCR empleadas durante dichos periodos para la detección de VRS se encuentran las siguientes:

- Ensayo cobas® Influenza A/B & RSV – *ROCHE Diagnostics*.
- Viasure SARS-CoV-2, Flu (A+B) & RSV Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System - *CERTEST*.
- Seegene Allplex™ SARS-CoV-2/FluA/FluB/RSV Assay – *Werfen*.
- Xpert® Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV - *Cepheid*.

### 4.3.1. Criterios de inclusión

- Niños/as menores de 12 meses.
- PCR-VRS positiva.

#### **4.3.2. Criterios de exclusión**

- Niños/as mayores de 12 meses.
- Niños/as menores de 12 meses con PCR-VRS negativa.

#### **4.4. RECOGIDA DE DATOS**

La selección de pacientes se ha realizado a través del Servicio de Microbiología del HUB y de la Unidad de Información Estadística del HUB. Se han seleccionado los pacientes menores de 12 meses con detección positiva para VRS en los periodos definidos para el estudio. Además se han recogido datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) de la población menor de 1 año en Bilbao.

Posteriormente, la directora del Trabajo Final de Grado a partir de los datos de las historias clínicas registradas en Osabide Global elaboró una base de datos seudonimizada en la que no es posible la identificación de ningún paciente. Con esta base de datos se creó una hoja de cálculo de Microsoft Excel con acceso restringido con contraseña donde el CIC del paciente se transforma en el código de estudio.

Se elaboró una plantilla para la recogida de datos epidemiológicos necesarios para el estudio (**ANEXO 1**). Asimismo, se registró la información de forma seudonimizada mediante una codificación numérica.

A su vez, con el fin de disponer de datos, en nuestro medio, con los que comparar los resultados obtenidos en el presente estudio se han recogido, en números absolutos, datos relativos a los casos VRS positivos y los ingresos de 3 temporadas previas en la OSI Bilbao-Basurto.

#### **4.5. VARIABLES**

Se han incluido datos relacionados con las siguientes variables.

- Datos generales: nº indentificativo seudonimizado, edad y género.
- Elementos temporales: temporada epidémica y mes en el que el individuo se le detecto una prueba VRS positiva.

- Antecedentes personales de interés para este estudio: factores de riesgo (prematuros, cardiopatías congénitas o enfermedad pulmonar crónica entre otros) y administración profiláctica de pavalizumab.
- Exploración física: TEP, temperatura y su modo de medición, tensión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria, saturación de oxígeno, score Wood-Downes.
- Diagnóstico: PCR para VRS, SARS-CoV-2 y Gripe, necesidad de uso de analítica sanguínea, radiografía de tórax y ECO pulmonar clínica.
- Necesidad de ingreso en planta, en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y/o neonatal, así como el número de días de estancia hospitalaria en cada una de las unidades y en total.
- Tratamiento: observacional, necesidad de oxigenoterapia y su modalidad (convencional con gafas nasales a bajo flujo, OAF, CPAP e intubación), uso de broncodilatadores, corticoides, adrenalina nebulizada, modo de nutrición enteral (SNG, SOG) y/o sueroterapia.

#### **4.6. MÉTODO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se ha realizado mediante el empleo del paquete estadístico Stata versión 14.

- Por un lado, se ha efectuado un análisis descriptivo de las variables:
  - Las variables cualitativas representadas mediante frecuencias absolutas y relativas.
  - Las variables cuantitativas expresadas mediante la media y desviación típica para variables con distribución normal y mediana y rango intercuartílico para variables con distribución no normal.
- Por otro lado, se ha llevado a cabo un análisis comparativo:

- La comparación entre variables cualitativas se ha realizado utilizando la prueba de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher.
- En la comparación entre variables cuantitativas se han empleado pruebas paramétricas como la T-student y ANOVA para variables con distribución normal. Para aquellas con distribución no normal se han utilizado la U-Mann-Whitney y Kruskal-Wallis.

Para el estudio de la distribución de las variables se ha aplicado la prueba de Shapiro-Wilks.

#### **4.7. ASPECTOS ÉTICOS**

En este trabajo final de grado se ha llevado a cabo garantizando todos los principios éticos en investigación clínica con un fin exclusivamente investigador y docente.

Por un lado, en todos los pacientes hospitalizados en Pediatría fueron aplicados los procedimientos habituales en relación con el motivo del ingreso. No se les efectuó ningún procedimiento diagnóstico no informado.

Al ser una recogida de datos retrospectiva, se admitirá la exención de consentimiento informado en cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Este estudio fue sometido a la aprobación del Comité de Ético de Investigación en el Hospital Universitario Basurto (**ANEXO 2**).

El estudio se ha llevado a cabo según los requisitos de la Declaración de Helsinki (revisión de Tokio, 2004) y en la normativa española vigente para la realización de estudios observacionales (SAS/3470/2009, de 16 de diciembre), así como en el área de protección de datos (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales (LOPD) y garantía de los derechos digitales) y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

El estudio cumple lo establecido en el REGLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. Los datos personales serán tratados por Osakidetza - Servicio Vasco de Salud. No se cederán datos a terceros, salvo obligación legal.

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés en la investigación y que la investigación no recibió financiación externa.

## 5. RESULTADOS

Durante las dos temporadas a estudio (01/09/2021-31/01/2022 y 01/09/2022-31/01/2023) se recogieron un total de 184 sujetos con PCR-VRS positiva atendidos por bronquiolitis en la Sección de Urgencias de Pediatría del HUB. De estos, 82 (48,53%) casos pertenecen al primer periodo de estudio 2021-2022 y 102 (51,47%) casos pertenecen al segundo periodo de estudio 2022-2023. Finalmente, en la primera etapa fueron ingresados 49 (59,76%) lactantes y en la segunda 67 (65,69%) lactantes, como se muestra en la **Figura 4**.

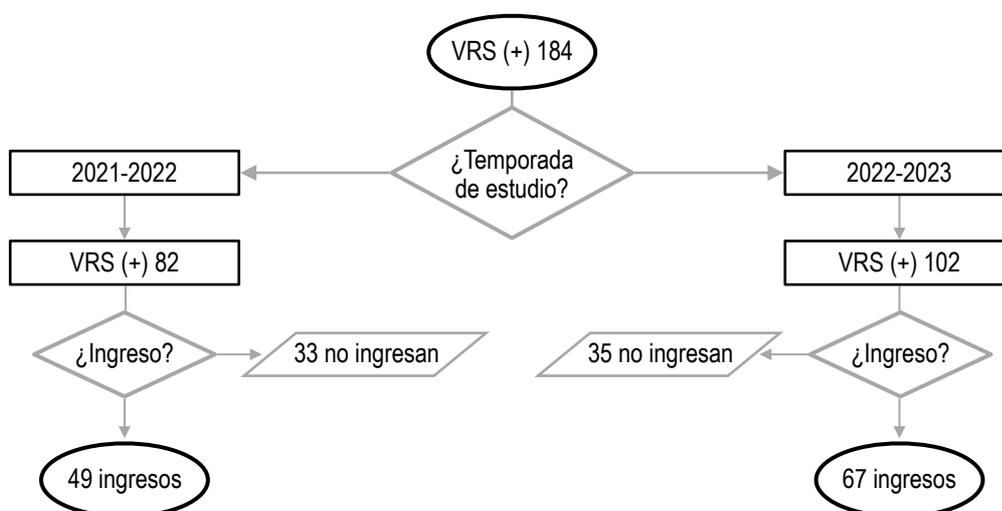


Figura 4. Diagrama de flujo de los casos VRS positivos que ingresan por cada temporada de estudio.

## 5.1. DISTRIBUCIÓN TEMPORAL

En números absolutos el mayor número de casos se registró durante el segundo periodo de estudio 2022-2023. En cuanto a la distribución temporal, en ambas temporadas, el mayor número de pacientes VRS positivos se agrupó en los meses de noviembre y diciembre. Mientras que en el periodo (2021-2022) el pico de incidencia se registró en diciembre, en el segundo periodo (2022-2023) el pico fue en noviembre (**Tabla 3 y Figura 5**)

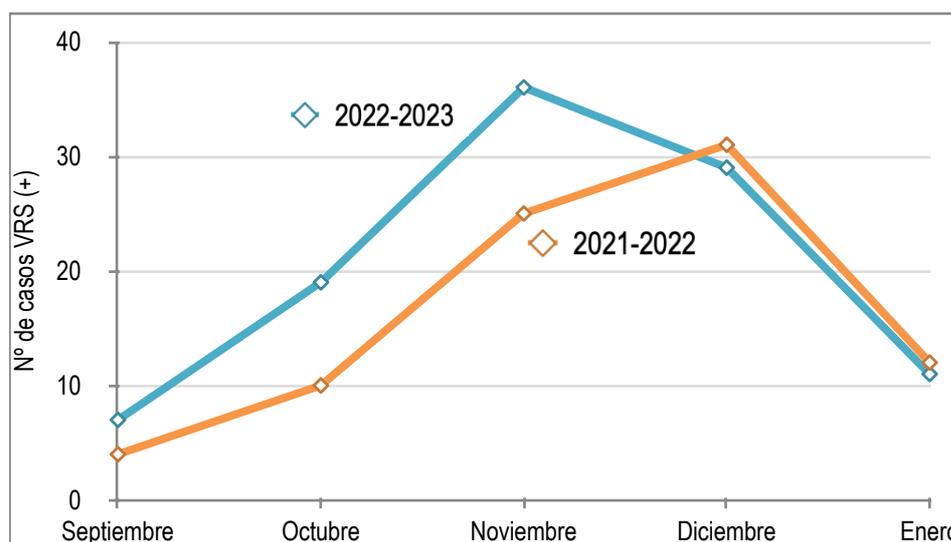


Figura 5. Distribución del número de casos totales VRS positivos a lo largo de los meses durante los dos periodos de estudio.

## 5.2. COINFECCIONES

Entre el total de casos VRS positivos (184) únicamente se detectaron dos coinfecciones con la prueba de PCR múltiple (VRS, SARS-CoV-2 y Gripe): una con SARS-CoV-2 (1,22%) en el periodo 2021-2022 y otra con gripe (0,98%) en el periodo 2022-2023 (**Tabla 3**).

**Tabla 3. Análisis de la muestra total de casos VRS positivos.**

	2021-2022 N=82	2022-2023 N=102	p-valor
<b>Casos VRS (+) por mes</b>			0,4670
Septiembre, n (%)	4 (4,88%)	7 (6,86%)	
Octubre, n (%)	10 (12,20%)	19 (18,63%)	
Noviembre, n (%)	25 (30,49%)	36 (35,29%)	
Diciembre, n (%)	31 (37,80%)	29 (28,43%)	
Enero, n (%)	12 (14,63%)	11 (10,78%)	
<b>Etiología</b>			
VRS, n (%)	82 (100%)	102 (100%)	
SARS-CoV-2, n (%)	1 (1,22%)	0 (0%)	0,4300
Gripe, n (%)	0 (0%)	1 (0,98%)	1,0000
<b>Hospitalizaciones VRS (+), n (%)</b>	49 (59,76%)	67 (65,69%)	0,4070

### 5.3. INCIDENCIA

Las tasas de incidencia de bronquiolitis en lactantes menores de 12 meses en la OSI Bilbao-Basurto se han calculado a partir de los datos publicados en el INE a fecha 1 de enero de cada temporada de estudio y en las tres temporadas previas (**Tabla 4**).

En las temporadas 2018-2019 y 2019-2020, anteriores a la pandemia, las tasas de incidencia por 1000 habitantes eran de 49,48 y 45,75 respectivamente. Además, durante esas mismas temporadas las tasas de incidencia de hospitalización por 1000 habitantes eran de 32,08 y 29,00 respectivamente. Es decir, durante las dos temporadas anteriores a la pandemia COVID-19 en 2020-2021, las tasas de incidencia de casos VRS positivos y las tasas de hospitalizaciones se mantuvieron estables.

Con la irrupción del SARS-CoV-2 la tasa de incidencia de casos VRS y de hospitalizaciones fue considerablemente inferior a periodos previos. Durante la primera temporada de pandemia (2020-2021) la tasa de incidencia y de hospitalizaciones fue de 1,73 por 1000 habitantes.

Durante el periodo de estudio, que incluye a los siguientes dos años de pandemia, se observó como las tasas de incidencia presentaron un incremento con 35,06 y 47,11 casos por 1000 habitantes en 2021-2022 y 2022-2023 respectivamente. Asimismo, las tasas de hospitalización se comportaron igualmente con un incremento de 20,95 a 30,95 casos hospitalizados por 1000 habitantes. En este sentido, el aumento del números de casos VRS positivos de 49 a 67 sobre una población de 2339 y 2165 niños/as menores de 1 año en la OSI Bilbao-Basurto mostró diferencias estadísticamente significativas (p-valor = 0,0343) entre ambas temporadas, como se muestra en la **Tabla 4**.

**Tabla 4. Análisis de las cuatro últimas temporadas epidémicas de VRS en la OSI Bilbao-Basurto.** La última temporada antes de la pandemia por Covid-19 fue 2019-2020 siendo 2020-2021 la correspondiente al comienzo de la pandemia Covid-19, 2021-2022 periodo en el cuál estaban implementadas las medidas de salud pública y 2022-2023 tras la retirada de las mismas.

	2018-2019	2019-2020	2020-2021	2021-2022	2022-2023	p-valor 2021-2022 y 2022-2023	p-valor de 5 temporadas
Población menor de 1 año en Bilbao (INE), n	2587	2448	2307	2339	2165		
Casos VRS (+) atendidos, n	128	112	4	82	102	0,0411*	0,00001*
Tasa de incidencia por 1000 habitantes	49,48	45,75	1,73	35,06	47,11		
Ingresos VRS (+), n	83	71	4	49	67	0,0343*	0,00001*
Tasa de hospitalizaciones por 1000 habitantes	32,08	29,00	1,73	20,95	30,95		

#### 5.4. ESTUDIO DE LOS CASOS VRS POSITIVOS INGRESADOS EN EL HUB

A continuación, se exponen de forma esquemática, en la **Tabla 5**, los resultados del análisis de los casos VRS positivos ingresados durante las dos temporadas del estudio (2021-2022 / 2022-2023) en el HUB.

**Tabla 5. Análisis demográfico, clínico, microbiológico y de gravedad de los casos VRS positivos ingresados en el HUB.**

	2021-2022 N=49	2022-2023 N=67	p-valor
<b>Edad, n (%)</b>			0,8220
< 3 meses	31 (63,27%)	46 (68,66%)	
3-6 meses	9 (18,37%)	10 (14,93%)	
6-12 meses	9 (18,37%)	11 (14,42%)	
<b>Edad en meses, media (desviación estándar)</b>	3,44 ( $\pm$ 2,93)	3,02 ( $\pm$ 3,04)	0,1744
<b>Casos VRS (+) por mes, n (%)</b>			0,5680
Septiembre	0 (0%)	4 (5,97%)	
Octubre	10 (20,41%)	13 (19,40%)	
Noviembre	17 (34,69%)	22 (32,84%)	
Diciembre	16 (32,65%)	22 (32,84%)	
Enero	6 (12,24%)	6 (8,96%)	
<b>Género</b>			0,6000
Masculino	28 (57,14%)	35 (52,24%)	
Femenino	21 (42,86%)	32 (47,76%)	
<b>Factores de riesgo, n (%)</b>	9 (18,37%)	13 (19,40%)	0,8880
<b>Score, n (%)</b>			0,0240*
Leve	33 (67,35%)	57 (85,07%)	
Moderado + Grave	16 (32,65%)	10 (14,93%)	

<b>Nutrición, n (%)</b>			
Enteral exclusiva	13 (26,53%)	26 (38,81%)	0,1670
Sueroterapia exclusiva	6 (12,24%)	7 (10,45%)	0,7620
Enteral y sueroterapia	21 (42,86%)	15 (22,39%)	0,0190*
<b>Oxigenoterapia - Insuf. Respiratoria, n (%)</b>	44 (89,80%)	48 (71,64%)	0,0170*
<b>Modalidades de ventilación, n (%)</b>			
Gafas nasales a bajo flujo	16 (32,7%)	23 (34,3%)	0,8500
Oxigenoterapia a alto flujo	29 (59,18%)	32 (47,76%)	0,2240
Ventilación mecánica no invasiva	25 (51,02%)	24 (35,82%)	0,1020
Ventilación mecánica invasiva	1 (2,04%)	0 (0%)	0,4220
<b>Ventilación mecánica no invasiva o invasiva, n (%)</b>	37 (75,51%)	36 (53,73%)	0,0160*
<b>Ingreso en intensivos (UCIP+UCIN), n (%)</b>	26 (53,06%)	26 (38,81%)	0,1270
<b>Nº de días de estancia en intensivos (UCIP+UCIN), media (desviación estándar)</b>	6,58 ( $\pm$ 4,37)	5,81 ( $\pm$ 2,67)	0,8016
<b>Nº de días de estancia hospitalaria total, media (desviación estándar)</b>	6,59 ( $\pm$ 3,45)	6,79 ( $\pm$ 2,57)	0,4052
<b>Administración de Pavilizumab, n (%)</b>	1 (2,04%)	0 (0%)	0,4220
<b>Constantes al ingreso, media (desviación estándar)</b>			
Peso (kg)	5,78 ( $\pm$ 1,96)	5,51 ( $\pm$ 1,83)	0,4606
Temperatura (°C)	37,19 ( $\pm$ 0,97)	37,26 ( $\pm$ 0,71)	0,8496
Tensión arterial sistólica (mmHg)	89,35 ( $\pm$ 15,30)	93,04 ( $\pm$ 13,72)	0,3594
Tensión arterial diastólica (mmHg)	51,76 ( $\pm$ 10,74)	51,85 ( $\pm$ 8,15)	0,9758
Frecuencia cardiaca (latidos/minuto)	159,51 ( $\pm$ 22,07)	155,07 ( $\pm$ 17,69)	0,2324
Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto)	53,73 ( $\pm$ 12,14)	53,37 ( $\pm$ 9,33)	0,8634
Saturación de O <sub>2</sub> (%)	95,43 ( $\pm$ 9,38)	96,43 ( $\pm$ 2,66)	0,7715

<b>Etiología</b>			
SARS-CoV-2, n (%)	1 (2,04%)	0 (0%)	0,4220
Gripe, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Pruebas complementarias, n (%)</b>			
Analítica sanguínea	41 (83,67%)	38 (56,72%)	0,0020*
Radiografía de tórax	10 (20,41%)	21 (31,34%)	0,1890
Ecografía pulmonar	44 (89,80%)	57 (85,07%)	0,4540
<b>Medidas farmacológicas, n (%)</b>			
Broncodilatadores	8 (16,33%)	4 (5,97%)	0,0700
Corticoterapia	9 (18,37%)	3 (4,48%)	0,0150*
Adrenalina nebulizada	2 (4,08%)	4 (5,97%)	1,000
Antibioticoterapia	18 (36,73%)	19 (28,36%)	0,3390

#### **5.4.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS INGRESOS**

Las dos cohortes temporales de este estudio mostraron cifras similares en términos de porcentajes en cuanto a variables como la edad (**Figura 6**), la distribución a lo largo de los meses, género (**Figura 7**) y factores de riesgo, como se refleja en la **Tabla 5**. Destacar que en ambas temporadas el porcentaje mayoritario de ingresados corresponde a los menores de 3 meses de edad, siendo de este grupo de edad 31 niños/as (63,27%) y 46 niños/as (68,66%) respectivamente.

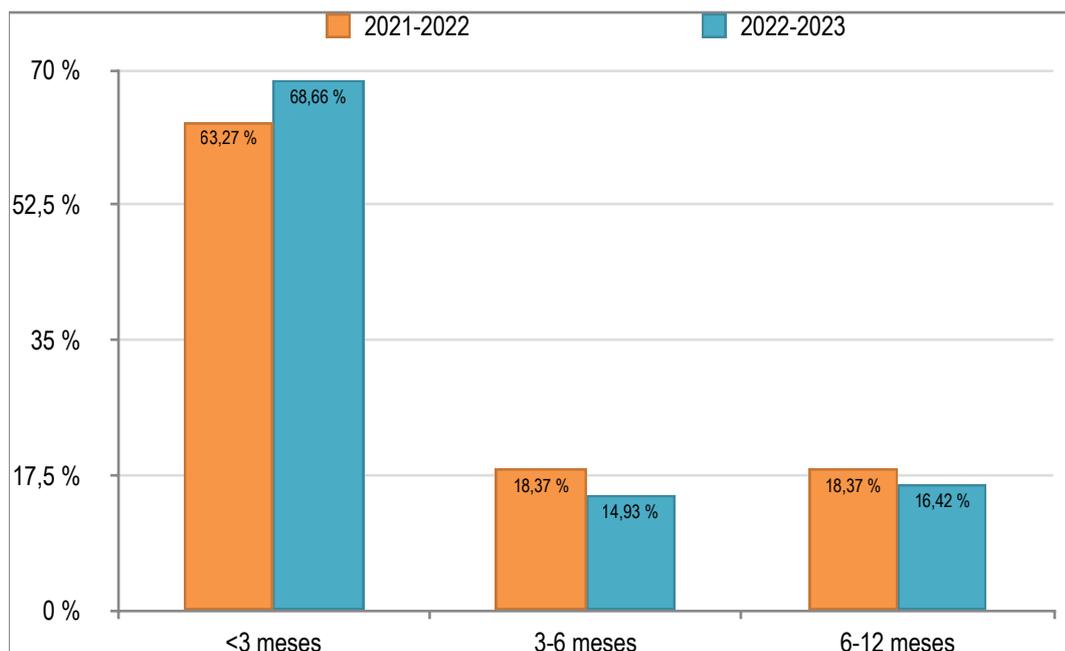


Figura 6. Distribución por edades (%) y temporada de los casos VRS positivos ingresados en el HUB.

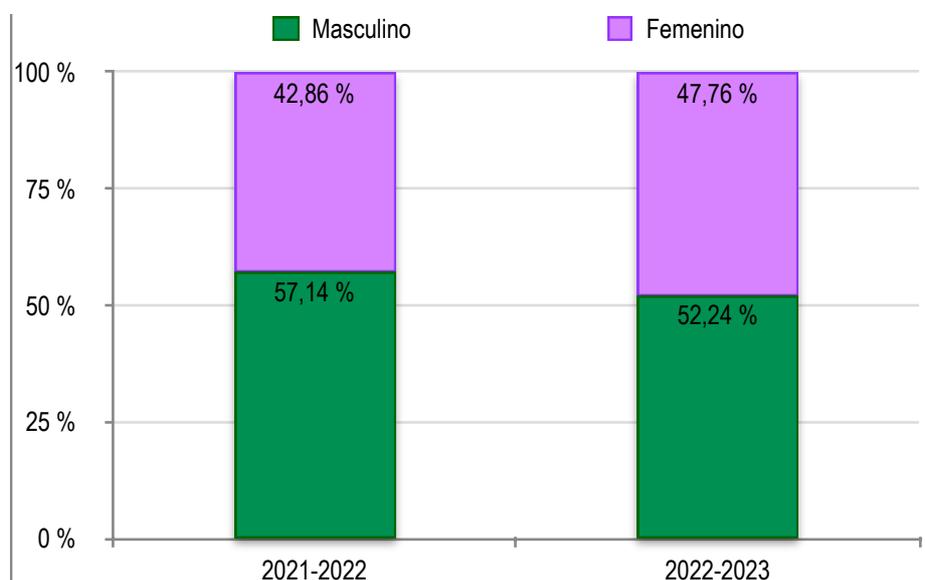
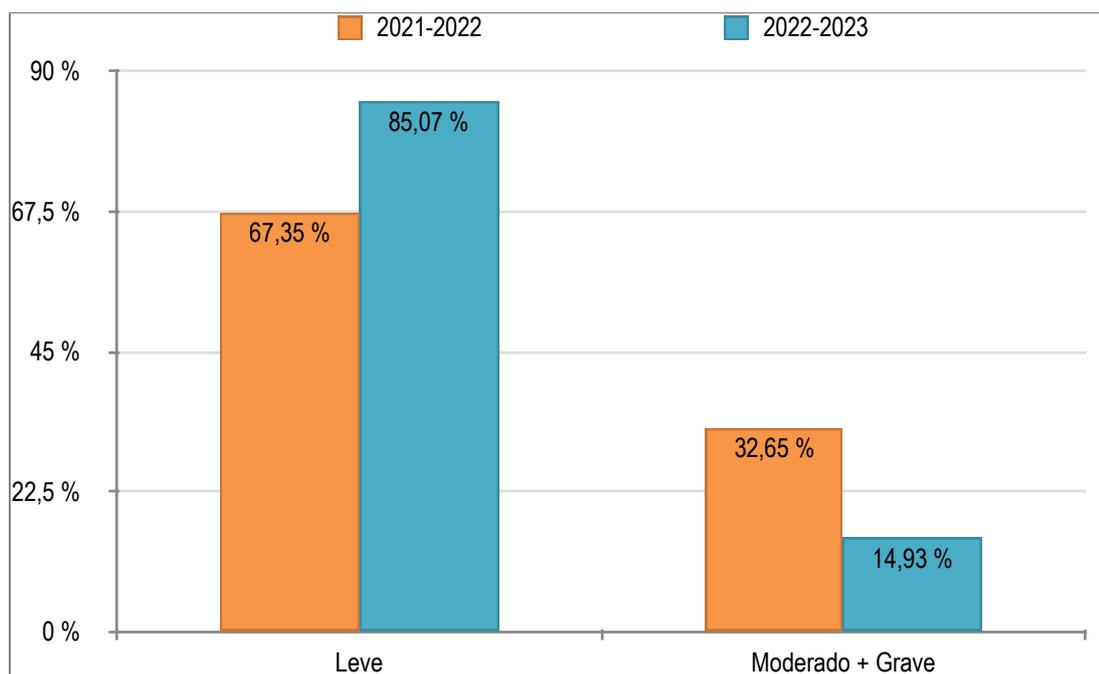


Figura 7. Distribución por géneros (%) y temporada de los casos VRS positivos ingresados en el HUB.

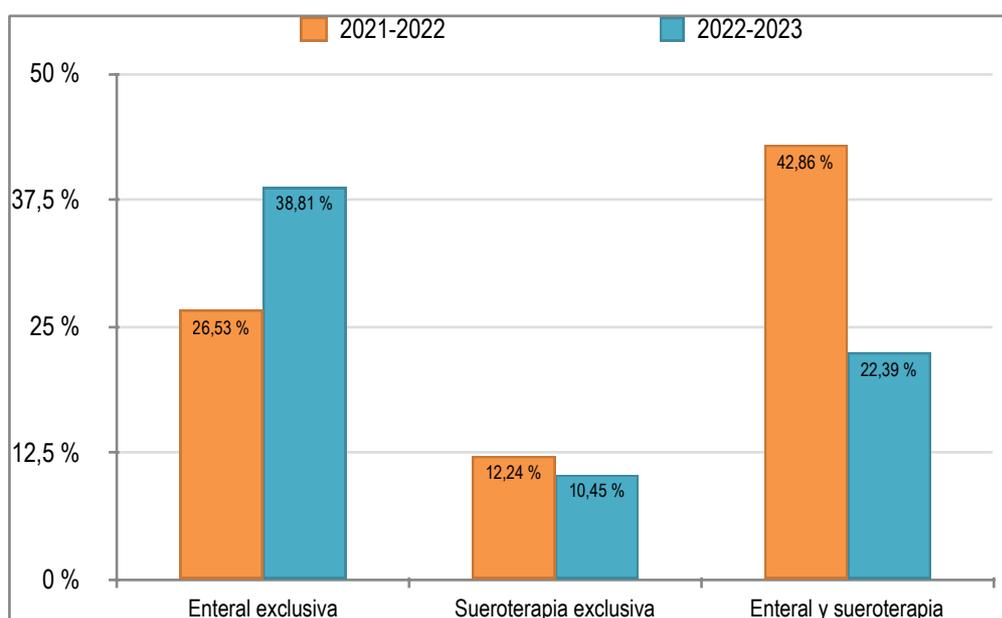
### 5.4.2. GRAVEDAD

Los datos sobre la gravedad se muestran de forma detallada en la **Tabla 5**. A la hora de determinar la gravedad de los lactantes que ingresan por bronquiolitis VRS (+) se empleó el score de la bronquiolitis de Wood-Downes. En ambas temporadas predominaron los casos leves, con un 67,35% en 2021-2022 siendo mayor el porcentaje de casos leves en 2022-2023 con un 85,07%. Diferencia que resulta estadísticamente significativa (p-valor = 0,0240). En el grupo de lactantes que ingresa con score moderado-grave se observa un mayor porcentaje de casos en la primera temporada respecto a la segunda, 32,65% Vs 14,93% respectivamente (**Figura 8**).



**Figura 8.** Score de bronquiolitis de Wood-Downes por temporada de los ingresos VRS positivos. p-valor = 0,0240.

En cuanto a la necesidad de soporte nutricional empleado se observa como durante el primer periodo de estudio, 2021-2022, 21 (42,86%) sujetos precisaron de nutrición enteral y sueroterapia durante su estancia hospitalaria frente a 15 (22,39%) sujetos en el segundo periodo, 2022-2023 (p-valor = 0,0190) (**Figura 9**).



**Figura 9. Modalidad de soporte nutricional por temporada de los ingresos VRS positivos.** p-valor = 0,0190 en la modalidad enteral y sueroterapia

El soporte ventilatorio en sus diferentes modalidades (GGNN, OAF, VMNI, VMI) se encuentra representado en la **Figura 10**. En este sentido durante 2021-2022, 44 (89,80%) individuos y 48 (71,64%) individuos en 2022-2023 precisaron de soporte respiratorio (p-valor = 0,0170). Además, también se encuentran diferencias estadísticas significativas (p-valor = 0,0160) en el empleo de ventilación no invasiva (OAF, VMNI) y/o invasiva (intubación), es decir, en el empleo de ventilación asistida, 37 (75,51%) sujetos Vs 36 (53,73%) sujetos (**Figura 11**).

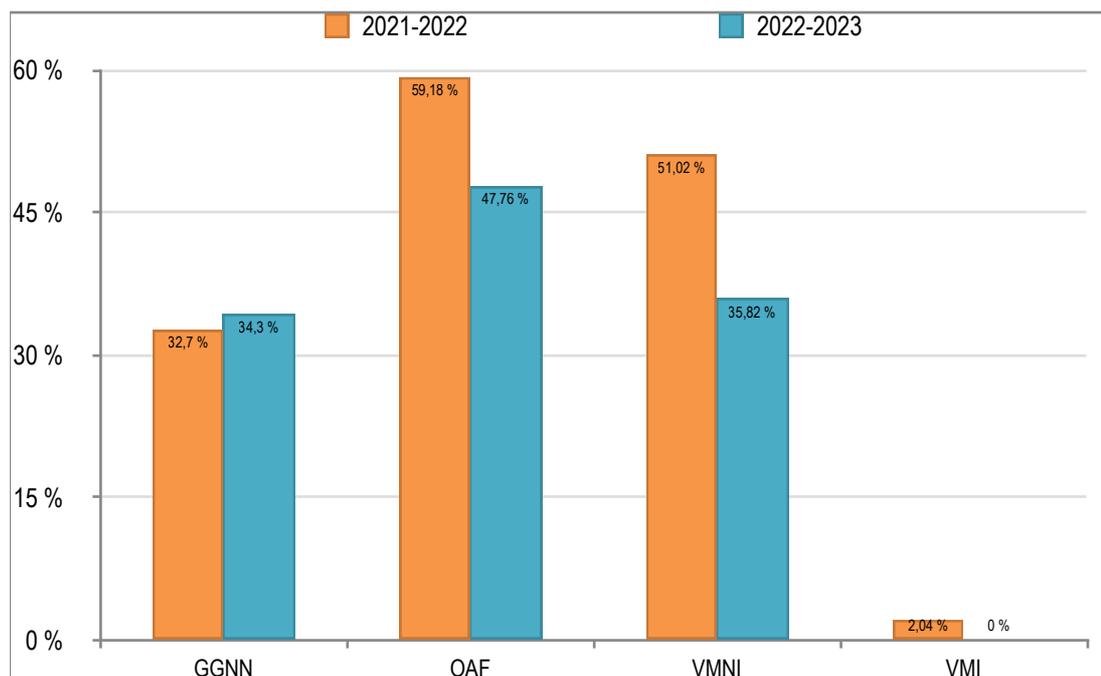


Figura 10. Modalidad de soporte respiratorio por temporada de los ingresos VRS positivos.

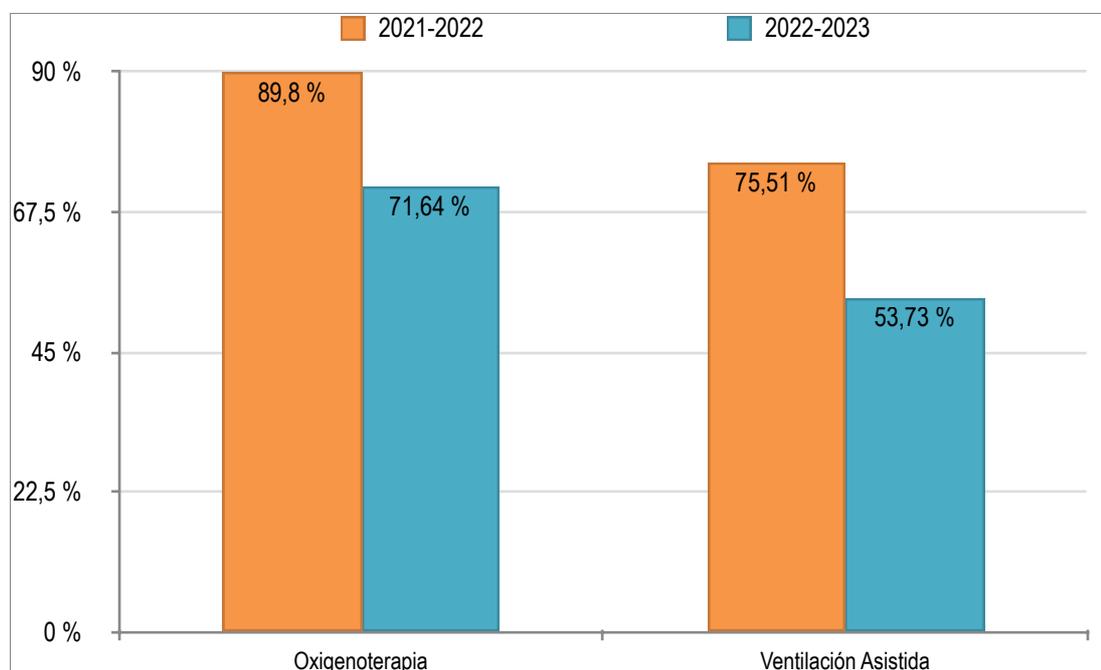
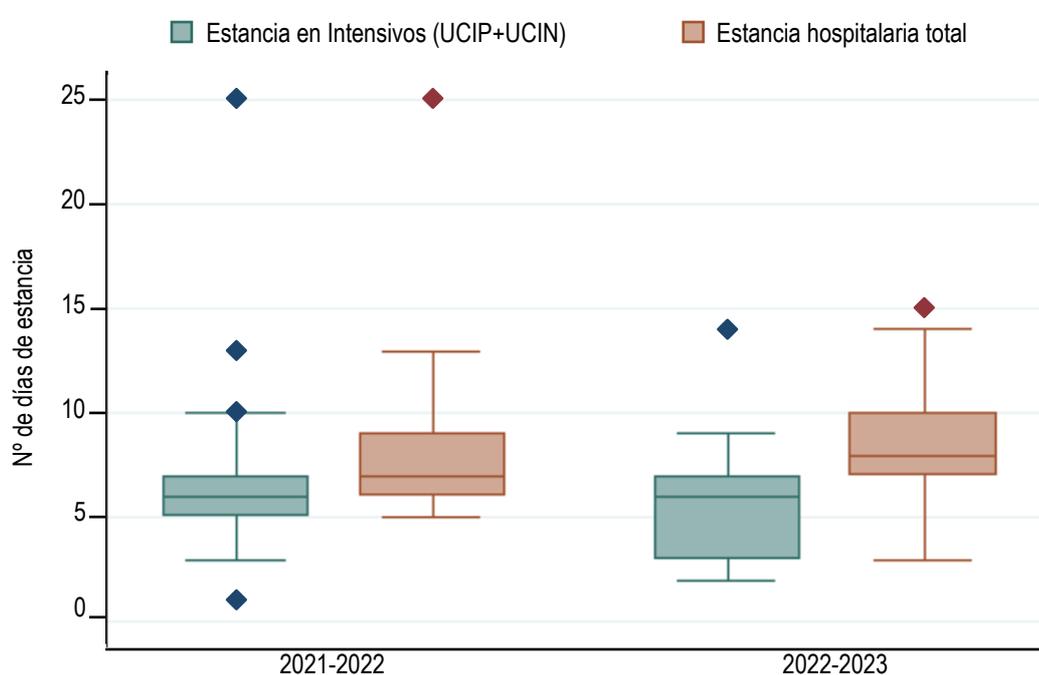


Figura 11. Necesidad de oxigenoterapia y ventilación asistida por temporada de los ingresos VRS positivos. La necesidad de soporte respiratorio en cualquiera de sus modalidades (GGNN y/o OAF y/o VMNI y/o VMI) con p-valor = 0,0170. La necesidad de ventilación asistida (OAF y/o VMNI y/o VMI) con p-valor = 0,0160.

En la temporada 2021-2022 del total de hospitalizaciones, 49 ingresos, un 53,06% preciso ingreso en cuidados intensivos (UCIP y/o UCIN) con una estancia media de 6,58 ( $\pm$  4,37) días. En la temporada 2022-2023 de un total de 67 ingresos necesitaron cuidados intensivos un 38,81% con una estancia media de 5,81 ( $\pm$  2,67) días. Por otra parte, la estancia hospitalaria media total fue de 6,59 ( $\pm$ 3,45) días para el primer periodo de estudio y 6,79 ( $\pm$  2,57) días para el segundo (**Figura 12**).

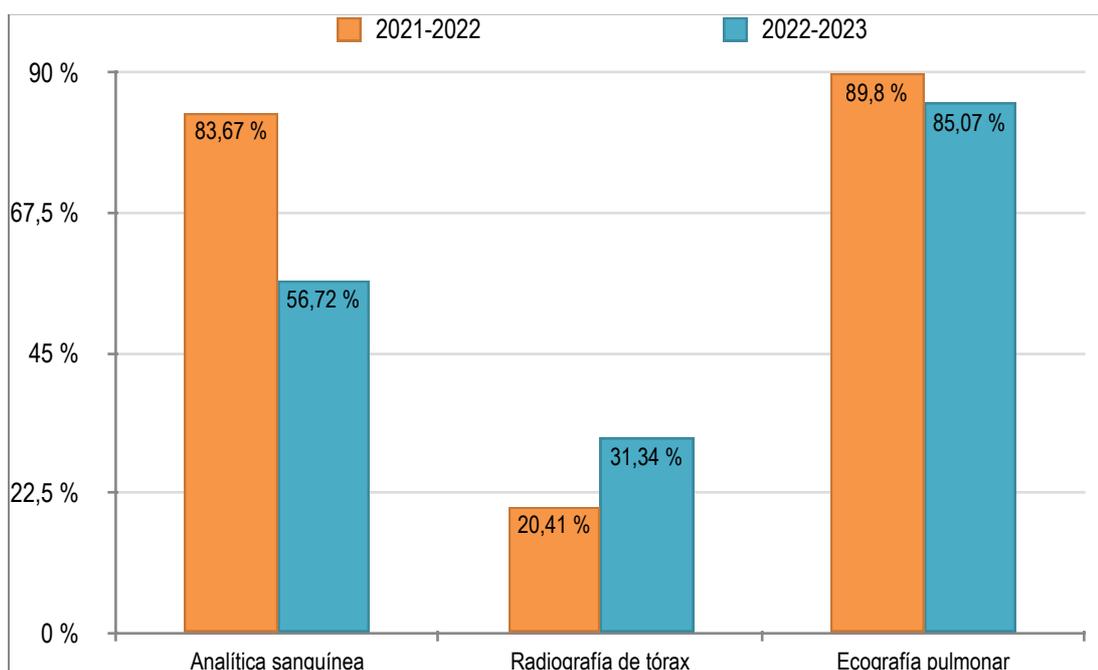


**Figura 12.** Estancia hospitalaria en cuidados intensivos y estancia hospitalaria total.

#### 5.4.3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y MEDIDAS TERAPÉUTICAS

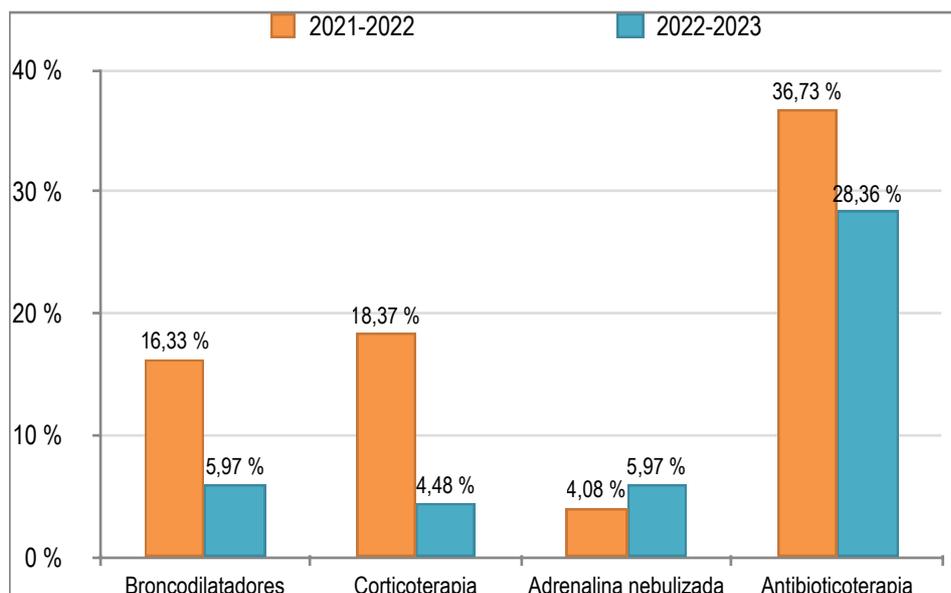
Entre las pruebas complementarias empleadas y analizadas en el presente estudio, que habitualmente solo se realizan en los casos con mala evolución, la analítica sanguínea se realiza con mayor frecuencia en la primera temporada 41 (83,67%) en 2021-2022 Vs 38 (56,72%) en 2022-2023 (p-valor = 0,0020). La indicación de

radiografía de tórax presenta un incremento de aproximadamente el 10% en la segunda temporada respecto a la primera. Finalmente, la realización de la ecografía torácica muestra cifras porcentuales similares en ambas temporadas **Tabla 5** y **Figura 13**.



**Figura 13. Pruebas complementarias empleadas durante el ingreso de los paciente VRS positivo y por temporada de estudio.** p-valor = 0,0020 en analítica sanguínea.

Por otra lado, en relación a las medidas terapéuticas se observa en la **Tabla 5** y **Figura 14** una reducción de 2021-2022 a 2022-2023 en la necesidad de empleo de medicamentos, salvo en el caso del uso de la adrenalina nebulizada que muestra un aumento del 2% en la segunda temporada, que no es estadísticamente significativo. Sin embargo, en el apartado de necesidad de empleo de corticoides si se observa una reducción estadísticamente significativa (p-valor = 0,0150).

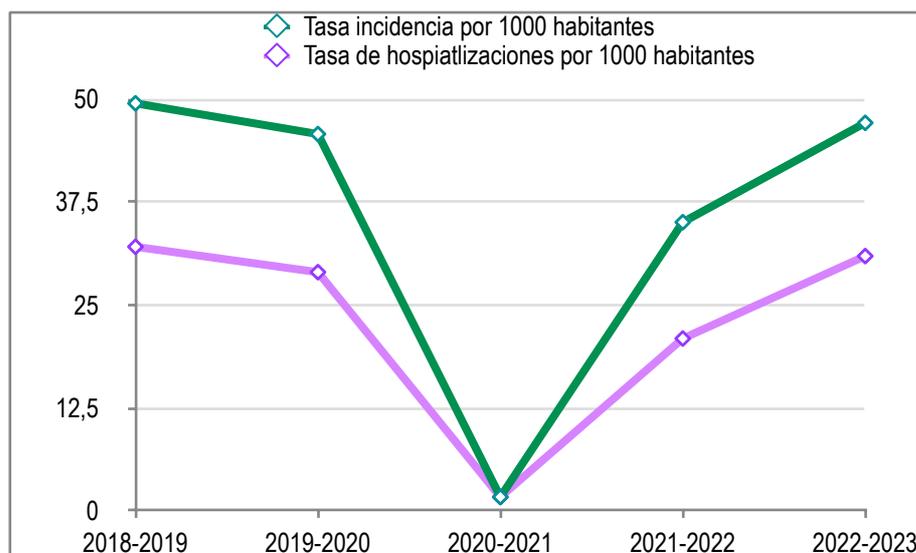


**Figura 14. Medidas terapéuticas empleadas durante el ingreso de los pacientes VRS positivos y por temporada de estudio.** p-valor = 0,0150 en corticoterapia.

## 6. DISCUSIÓN

Con la llegada de pandemia por SARS-CoV-2 hemos presenciado un cambio en el patrón estacional habitual del VRS a nivel global. El presente estudio describe la epidemiología del VRS en la población menor de 12 meses atendida en el Servicio de Pediatría del HUB con el fin de conocer la realidad en nuestro medio.

Las cifras de las tasas de incidencia de VRS y las tasas de hospitalización por 1000 habitantes (**Tabla 4**) de las temporadas 2018-2019, 2019-2020, 2020-2021, 2021-2022 y 2022-2023 se reflejan en la **Figura 15**. En estos datos podemos observar como existe un patrón estable en 2018-2019 y 2019-2020 y con la llegada de la pandemia COVID-19 la detección de casos de bronquiolitis VRS (+) es prácticamente nula durante el primer año 2020-2021 en el que las medidas para evitar la expansión del virus SARS-CoV-2 fueron las más restrictivas. Posteriormente, en las dos temporadas epidémicas sucesivas de infección por VRS, y con la pandemia en fase de resolución, se observa una tendencia al alza tanto de la tasa de incidencia como de hospitalizaciones.



**Figura 15. Tasas de incidencia de VRS por 1000 habitantes y tasa de hospitalización por 1000 habitantes de cada temporada epidémica. p-valor =0,00001**

A la vista de estos resultados, se confirma la hipótesis de un repunte en el número de casos tras el periodo álgido de la pandemia en las temporadas analizadas en este estudio (p-valor = 0,00001). Del mismo modo, existe un incremento estadísticamente significativo (p-valor = 0,0343) en el número de ingresos de la temporada 2021-2022 respecto a la temporada 2022-2023 coincidiendo con la retirada de las mascarillas.

Puesto que a día de hoy no existe vacuna contra el VRS, los principales mecanismos de inmunidad parcial y transitoria frente al VRS se pueden adquirir de forma activa, tras la infección natural o de forma pasiva por la transferencia transplacentaria de anticuerpos maternos o tras la recepción de anticuerpos monoclonales (pavilizumab y nirsevimab) (6,9,32). La instauración de intervenciones no farmacológicas como mascarillas, higiene de manos, confinamiento y distanciamiento social para la contención del SARS-CoV-2 redujo también la propagación de otros patógenos de transmisión aérea como el VRS (**Figura 15**). Las bajas exposiciones virales y por tanto, la ausencia de estimulación inmunitaria durante 2020-2021 produjo una deuda inmunitaria tanto a nivel individual en los niños/as como a nivel colectivo. Es decir, la ausencia de inmunidad “entrenada” innata y de memoria inmunológica sería uno

de los posibles responsables del repunte de casos (34). Además, la competencia microbiológica del SARS-CoV-2 con otros patógenos podría estar detrás de la prácticamente nula circulación de VRS durante el invierno de 2020-2021. De esta manera, era esperable una mayor susceptibilidad de sufrir infecciones en los niños/as en temporadas posteriores al disminuir la intensidad de las medidas empleadas para evitar la transmisión y fundamentalmente tras la retirada de las mascarillas (35).

Por otra parte, la detección de casos VRS positivos atendidos el HUB mostró una distribución en el tiempo similar en el tiempo al resto de España y Europa (**Figura 5 y figura 16**). La evolución mostró un pico de incidencia en diciembre de 2021 con 1860 casos en España y 14270 en Europa. Posteriormente en la siguiente temporada el pico de máxima incidencia tuvo lugar en noviembre de 2022 con 2449 casos y ligeramente retrasado a nivel europeo en diciembre de 2022 con 29781 casos. Además, las cifras españolas y europeas son acordes a las observadas en el presente estudio con un incremento de la detección VRS en 2022-2023, tras la retirada de las INF, con respecto a la temporada previa. En definitiva, las tasas de hospitalización en el HUB parecen recuperar las cifras obtenidas en temporadas previas a la pandemia (**Tabla 4**).

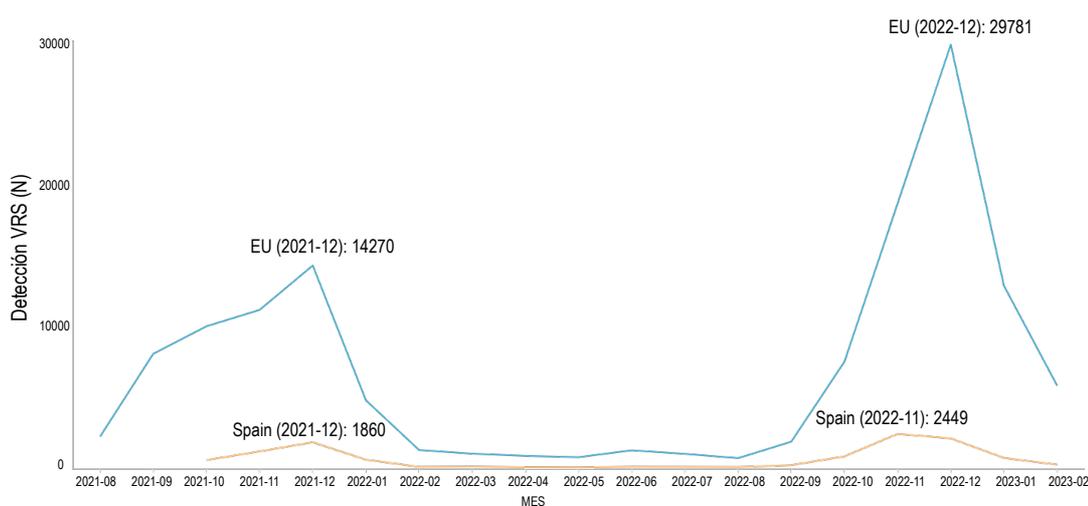


Figura 16. Detección VRS (N) no centinela mensual a nivel de España y Europa 08-2021 / 02-2023<sup>[36]</sup>.

En cuanto a la gravedad se observa como durante 2022-2023 los pacientes ingresados presentaban en el momento del ingreso un proceso más leve según el score (**Figura 8**) con respecto a la temporada previa del presente estudio (p-valor = 0,0240). Del mismo modo, un menor porcentaje de pacientes precisaron de cuidados intensivos (UCIP y/o UCIN) y aquellos que precisaron de estos cuidados permanecieron un tiempo menor (**Figura 12**). Asimismo, durante el ingreso un menor porcentaje sujetos preciso de un soporte alimentario con nutrición enteral y sueroterapia (p-valor = 0,0190) (**Figura 9**).

Por otra parte, la necesidad de oxigenoterapia es un criterio determinante para diagnosticar insuficiencia respiratoria y por tanto, una mayor gravedad. En este sentido, durante 2022-2023 se observó una menor necesidad de oxigenoterapia (p-valor = 0,0170), es decir, hubo menos casos con insuficiencia respiratoria. Además, también hubo un menor porcentaje de pacientes que precisó ventilación asistida (OAF y/o VMNI y/o VMI) (p-valor = 0,0160) (**Figura 11**).

Finalmente, a la hora de analizar la gravedad, se tiene en consideración que, la ecografía pulmonar clínica se emplea de forma rutinaria. Sin embargo, la indicación de otros exámenes complementarios como la realización de analítica se corresponde con una peor evolución del proceso y por lo tanto, tal y como vemos en la **Figura 13** existe una reducción en el empleo de la analítica durante el segundo periodo de estudio (p-valor = 0,0020) como reflejo de un menor número de complicaciones. Igualmente, en un menor porcentaje de individuos se emplearon terapias como los broncodilatadores, corticoides (p-valor = 0,0150) y antibióticos en este segundo periodo de estudio (**Figura 14**).

Estos resultados son compatibles con la teoría que defiende que, la no circulación del virus durante el periodo 2020-2021 tiene como resultado que la población no refuerza la inmunidad frente al VRS. Por lo tanto, las madres transfieren menos anticuerpos al lactante y los casos son más graves. Durante la primera temporada del estudio (2021-2022), aunque las mascarillas eran de uso obligatorio, se retiraron el resto de medidas implementadas por salud pública para la contención del SARS-

CoV-2 lo que coincide con la recirculación progresiva del VRS. Esto justifica la menor gravedad de los casos durante el segundo periodo de estudio.

## **7. LIMITACIONES**

Aunque en la bibliografía revisada las medidas para la prevención de la transmisión del virus SARS CoV-2 se consideran que son las responsables de los cambios epidemiológicos acontecidos en relación con las infecciones respiratorias. Otros factores como la competencia entre microorganismos pueden jugar un papel importante.

## **8. CONCLUSIONES**

En conclusión, el presente estudio muestra como tras la ausencia de la epidemia estacional habitual de bronquiolitis por VRS en el invierno de 2020-2021, desde 2021-2022 hasta 2022-2023 se produce un aumento de progresivo en la incidencia de la enfermedad en los niños menores de 12 meses atendidos en el HUB. Además, muestra cómo dicho aumento se correlaciona con la retirada de las medidas instauradas para la prevención de la transmisión del SARS-CoV-2, fundamentalmente la retirada de las mascarillas.

Igualmente, después de la relajación de las INF se confirma, en nuestro medio, un incremento de la tasa de hospitalización de pacientes con infección por VRS durante el invierno de 2022-2023.

Asimismo, al objetivarse una mayor gravedad de los casos en el primer periodo del estudio, se corrobora la teoría de que la no circulación del virus genera una deuda inmunitaria que se traduce en una mayor desprotección de la población.

Sin embargo, se precisa de estudios adicionales para comprender si la gravedad de la enfermedad de los pacientes ingresados durante 2022-2023, aún siendo más leves que en 2021-2022, muestra diferencias de gravedad con respecto a periodos previos a la pandemia por la enfermedad COVID-19 para refutar la teoría planteada.

Finalmente, los cambios epidemiológicos observados permiten comprender la importancia de las medidas implementadas por salud pública. Por tanto, la higiene de manos, el uso de mascarillas y el distanciamiento social respecto a los enfermos tienen un gran impacto en el control de las enfermedades de transmisión respiratoria. En definitiva, durante los periodos de circulación habitual del VRS y en entorno hospitalario es fundamental, para proteger a los más susceptibles, en este caso los lactantes, utilizar estas medidas.

La trascendencia de estas acciones es de especial importancia en el caso de la bronquiolitis por VRS, enfermedad para la que no existe una vacuna ni tratamiento específicos actualmente. Además, el VRS es causa de una alta demanda asistencial y es la segunda causa de mortalidad por enfermedades infecciosas en menores de 12 meses a nivel mundial tras el paludismo.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus - a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(3):331–79.
2. Schweon SJ. El Virus respiratorio sincitial: Más Que Una infección Pediátrica. *Nursing (Ed española)*. 2016;33(2):59–60.
3. U.S. National Library of Medicine [Internet]. Medlineplus medical encyclopedia: Virus sincitial respiratorio (VRS). [consulta, 24/04/2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/ency/article/001564.htm>
4. Staadegaard L, Caini S, Wangchuk S, Thapa B, Almeida WAF, Carvalho FC, et al. Defining the seasonality of respiratory syncytial virus around the world: National and subnational surveillance data from 12 countries. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;15(6):732–41.
5. World Health Organization[Internet]. Listings of WHO’s response to COVID-19. 2021 [consulta, 24/04/2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
6. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP) [Internet]. Virus respiratorio sincitial: Manual de inmunizaciones en línea de la AEP. Madrid: AEP; mar/2023 [consulta, 24/04/2022]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-43>
7. Mayo Clinic [Internet]. Respiratory syncytial virus (RSV). 2021 [consulta, 24/04/2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/respiratory-syncytial-virus/symptoms-causes/syc-20353098>
8. MedlinePlus. U.S. National Library of Medicine [Internet]. Respiratory Syncytial Virus infections. Children and Teenagers. 2003 [consulta, 24/04/2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/respiratorysyncytialvirusinfections.html>
9. Wildenbeest JG, Billard M-N, Zuurbier RP, Korsten K, Langedijk AC, van de Ven PM, et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med*. 2023;11(4):341–53.
10. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. RSV in infants and young children. 2022 [consulta, 24/04/2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/infants-young-children.html>

11. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9725):1545–55.
12. Vicente D, Montes M, Cilla G, Perez-Yarza EG, Perez-Trallero E. Hospitalization for respiratory syncytial virus in the paediatric population in Spain. *Epidemiol Infect*. 2003;131(2):867–72.
13. Garg I, Shekhar R, Sheikh AB, Pal S. Impact of COVID-19 on the changing patterns of respiratory syncytial virus infections. *Infect Dis Rep*. 2022;14(4):558–68.
14. García García ML, Korta Murua J, Callejón Callejón A. Bronquiolitis aguda viral. *Protoc diagn ter pediatr*. 2017;1:85-102.
15. Johns Hopkins Medicine [Internet]. Respiratory syncytial virus (RSV). 2022 [citado el 24 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/respiratory-syncytial-virus-rsv>
16. Sanchez-Luna M, Elola FJ, Fernandez-Perez C, Bernal JL, Lopez-Pineda A. Trends in respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalizations in children less than 1 year: 2004-2012. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(4):693–8.
17. Benito J, Paniagua N. Diagnóstico y tratamiento de la bronquiolitis aguda en Urgencias. *Protoc diagn ter pediatr*. 2020; 1:63-73.
18. Ferrés Mataró J, Mangues Bafalluy MA, Farré Riba R, Juliá Bruges A, Bonal de Falgas J. [Subcutaneous adrenaline versus inhaled salbutamol in the treatment of childhood asthmatic crisis]. *An Pediatr*. 1987;27(1):37–40.
19. Pilar Orive FJ, López Fernández YM. Manejo de la bronquiolitis aguda en la UCIP. *Protoc diagn ter pediatr*. 2021;1:281-9.
20. Gastaldi A, Donà D, Barbieri E, Giaquinto C, Bont LJ, Baraldi E. COVID-19 lesson for respiratory syncytial virus (RSV): Hygiene works. *Children (Basel)*. 2021;8(12):1144.
21. Moss crop LG, Williams TC, Tregoning JS. Respiratory syncytial virus after the SARS-CoV-2 pandemic - what next? *Nat Rev Immunol*. 2022;22(10):589–90.

22. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado [Internet]. Ley 2/2021, de 29 de marzo, de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. 2021 [consulta, 24/10/2022]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2021-4908>
23. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado [Internet]. Real Decreto-ley 13/2021, de 24 de junio, por el que se modifican la Ley 2/2021, de 29 de marzo, de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19, y el Real Decreto-ley 26/2020, de 7 de julio, de medidas de reactivación económica para hacer frente al impacto del COVID-19 en los ámbitos de transportes y vivienda. 2021 [consulta, 24/10/2022]. Disponible en: [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2021-10585](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2021-10585)
24. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado [Internet]. Real Decreto-ley 30/2021, de 23 de diciembre, por el que se adoptan medidas urgentes de prevención y contención para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por la COVID-19. 2021 [consulta, 24/10/2022]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2021-21307>
25. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado [Internet]. Real Decreto 115/2022, de 8 de febrero, por el que se modifica la obligatoriedad del uso de mascarillas durante la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. 2022 [consulta, 24/10/2022]. Disponible en: [https://boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2022-2062](https://boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2022-2062)
26. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado [Internet]. Real Decreto 286/2022, de 19 de abril, por el que se modifica la obligatoriedad del uso de mascarillas durante la situación de crisis sanitaria ocasionada por la COVID-19. 2022 [consulta, 24/10/2022]. Disponible en: [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2022-6449](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2022-6449)
27. Shi HJ, Kim NY, Eom SA, Kim-Jeon MD, Oh SS, Moon BS, et al. Effects of non-pharmacological interventions on respiratory viruses other than SARS-CoV-2: Analysis of laboratory surveillance and literature review from 2018 to 2021. *J Korean Med Sci.* 2022;37(21):e172.
28. Groves HE, Piché-Renaud P-P, 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. *Lancet Reg Health Am.* 2021;1:100015.
29. Johns Hopkins [Internet]. Coronavirus Resource Center France - COVID-19 Overview - Johns Hopkins [consulta, 15/02/2023]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/region/france>
30. Rius-Peris JM, Lucas-García J, García-Peris M, Escrivá Tomás P, Sequí-Canet JM, González de Dios J, et al. Pandemia por COVID-19 y su repercusión sobre las hospitalizaciones por bronquiolitis en el Centro y Este de España. *An Pediatr.* 2021;95(5):345–53.
31. Guitart C, Bobillo-Perez S, Alexandre C, Armero G, Launes C, Cambra FJ, et al. Bronchiolitis, epidemiological changes during the SARS-CoV-2 pandemic. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):84.
32. Weinberger Opek M, 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. *Euro Surveill.* 2021;26(29).
33. Jia R, Lu L, Su L, Lin Z, Gao D, Lv H, et al. Resurgence of respiratory syncytial virus infection during COVID-19 pandemic among children in Shanghai, China. *Front Microbiol.* 2022;13:938372.
34. Cohen R, Ashman M, Taha MK, Varon E, Angoulvant F, Levy C, et al. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now.* 2021;51(5):418–23.
35. Barrezueta LB, Zamorano MG, Casillas PL, Raposo MB, Fernández IS, Vázquez AP. Influencia de la pandemia COVID-19 sobre la epidemiología de la bronquiolitis aguda. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2021.
36. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. Surveillance Atlas of infectious diseases: Respiratory Syncytial Virus [consulta, 03/04/2023]. Disponible en: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>

## 10.ANEXO 1. PLANTILLA DE RECOGIDA DE DATOS.

- N° DE IDENTIFICADOR: - EDAD: _____ - GENERO: <input type="checkbox"/> NIÑO <input type="checkbox"/> NIÑA
--

01-09-2021 al 31-01-2022:

- SEPT
- OCT
- NOV
- DIC
- ENE

01-09-2022 al 31-01-2023:

- SEPT
- OCT
- NOV
- DIC
- ENE

### HISTORIA MÉDICA PREVIA:

- Factores de riesgo:  SI     NO
- Si FR, entonces, administración de pavilizumab:  SI     NO

### EXPLORACIÓN FÍSICA:

- TEP:  NORMAL     ALTERADO
- .
- Peso: \_\_\_\_\_ gramos
- T<sup>a</sup>: \_\_\_\_\_ °C
- TA: sistólica \_\_\_\_\_ mmHg, diastólica \_\_\_\_\_ mmHg
- FC: \_\_\_\_\_ latidos / minuto
- FR: \_\_\_\_\_ respiraciones / minuto
- SatO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_ %
- Score: \_\_\_\_\_

### DIAGNÓSTICO:

- PCR:  VRS     SARS-CoV2     Gripe
- PCR:  VRS     SARS-CoV2     Gripe

- Analítica sanguínea: SI NO

- Rx.: SI NO

- ECO: SI NO

**ENFERMEDAD ACTUAL:**

- Ingreso: SI NO

- Ingreso en:  Planta  UCI.Pediátrica  UCI.Neonatal

- Nº de días: \_\_\_\_ Planta \_\_\_\_ UCI.Pediátrica \_\_\_\_ UCI.Neonatal

**TRATAMIENTO:**

**Observación:** SI NO

**Oxigenoterapia:** SI NO

- Gafas Nasaes: SI NO

- Alto flujo: SI NO

- CPAP: SI NO

- Intubación: SI NO

**Farmacológico:**

- Broncodilatador: SI NO

- Corticoides: SI NO

- Adrenalina nebulizada: SI NO

- Antibiótico: SI NO

**Nutrición:**

- Enteral: SNG SOG

- Sueroterapia: Fluidoterapia IV.