

Lorena Bermúdez-Barrezueta<sup>1,2</sup>   
Marta Brezmes Raposo<sup>1,2</sup>  
Marta Benito Gutiérrez<sup>1</sup>   
Miriam Gutiérrez Jimeno<sup>1</sup>   
Elva Rodríguez Merino<sup>1</sup>   
María Pino-Velázquez<sup>1</sup>  
Carmen Fernández García-Abril<sup>1</sup>  
Silvia Rojo Rello<sup>3</sup>   
José María Eiros Bouza<sup>4</sup>   
María Asunción Pino-Vázquez<sup>1,2</sup> 

# Incremento de infecciones respiratorias agudas graves en niños durante la última etapa de la pandemia COVID-19

<sup>1</sup>Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

<sup>2</sup>Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid, España.

<sup>3</sup>Servicio de Microbiología e Inmunología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

<sup>4</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Río Hortega. Universidad de Valladolid. Valladolid, España.

## Article history

Received: 7 June 2023; Revision Requested: 5 September 2023; Revision Received: 3 October 2023;

Accepted: 17 October 2023; Published: 20 December 2023

## RESUMEN

**Objetivo.** La pandemia COVID-19 ha causado una variación en la circulación de otros patógenos respiratorios. Nuestro objetivo fue analizar la epidemiología de las infecciones respiratorias agudas graves (IRAG) en niños durante 3 años de pandemia COVID-19, en comparación con un período previo de la misma dimensión temporal.

**Pacientes y métodos.** Estudio observacional, realizado en un hospital terciario de España, que analizó la frecuencia y características de pacientes ingresados por IRAG en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) durante la pandemia COVID-19 (1 marzo-2020 a 28 de febrero-2023), en relación a un período pre-pandemia (1 marzo-2017 a 29 febrero-2020).

**Resultados.** Se incluyeron 268 pacientes (59,6% varones). La mediana de edad fue 9,6 meses (RIQ 1,7 – 37). En el período pre-pandemia hubo 126 ingresos con una media de 42 admisiones/año. Durante la pandemia se produjeron 142 ingresos, observándose una reducción significativa de admisiones en el primer año (12 ingresos/año), en contraste con 82 ingresos durante el tercer año, que representó un incremento del 95% respecto a la media de admisiones/año en pre-pandemia. Además, en el último año se evidenció un incremento de coinfecciones virales en relación al período pre-pandemia (54,9% vs 39,7%;  $p=0,032$ ). No hubo diferencias en días de hospitalización, ni estancia en UCIP.

**Conclusiones.** Durante el último año, coincidiendo con bajas tasas de hospitalización por COVID en España, observamos un notable incremento de ingresos en la UCIP por IRAG por otras causas. Probablemente, el período prolongado de baja exposición a patógenos por las medidas adoptadas

durante la pandemia, ha provocado una disminución de la inmunidad poblacional con un repunte de infecciones respiratorias.

**Palabras claves:** epidemiología, infección respiratoria aguda, pandemia COVID-19.

## Increase in severe acute respiratory infections in children during the last phase of the COVID-19 pandemic

## ABSTRACT

**Objective.** The COVID-19 pandemic has caused a variation in the circulation of respiratory pathogens. Our aim was to analyze the epidemiology of severe acute respiratory infections (SARI) in children during 3 years of the COVID-19 pandemic, in comparison with a previous period.

**Patients and Methods.** An observational study was conducted in a tertiary hospital in Spain, which analyzed the frequency and characteristics of patients admitted for SARI in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) during the COVID-19 pandemic (1 March 2020 to 28 February 2023), compared to pre-pandemic period (1 March 2017 to 29 February 2020).

**Results.** A total of 268 patients were included (59.6% males). The median age was 9.6 months (IQR 1.7 – 37). In the pre-pandemic period, there were 126 admissions with an average of 42 admissions/year. During the pandemic, there were 142 admissions, observing a significant reduction in admissions in the first year (12 admissions/year), in contrast to 82 admissions during the third year, which represented an increase of 95% compared to the average of admissions/year in pre-pandemic. In addition, in the last year there was evidence of an increase in viral coinfections in relation to pre-pandemic period (54.9% vs 39.7%;  $p=0.032$ ). There were no differences in length of hospital stay or PICU stay.

**Conclusions.** During the last year, coinciding with low

Correspondencia:

Lorena Bermúdez Barrezueta.

Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Servicio de Pediatría.

Av. Ramón y Cajal, 3, 8ª planta. CP 47003 Valladolid, España.

E-mail: bermudezlorena@hotmail.com

rates of hospitalization for COVID in Spain, we observed a notable increase in admissions to the PICU for SARI. Probably, the prolonged period of low exposure to pathogens due to the measures adopted during the pandemic might have caused a decrease in population immunity with a rise in severe respiratory infections.

**Keywords:** Epidemiology, acute respiratory infection, COVID-19 pandemic.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto respiratorio inferior (ITRI) constituyen la principal causa de morbi-mortalidad en niños, especialmente en los países de ingresos bajos y medios, representando un gran reto para los servicios de salud a nivel mundial [1]. La bronquiolitis y la neumonía son las entidades más frecuentes en población pediátrica, y aunque habitualmente tienen una evolución benigna, en ocasiones cursan con fracaso respiratorio agudo requiriendo ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) hasta el 20% de los niños hospitalizados [2].

La mayoría de los casos de ITRI son causados por virus respiratorios, principalmente por el virus respiratorio sincitial (VRS), que suele presentar una distribución estacional con picos de máxima incidencia durante los meses de otoño e invierno en regiones de clima templado [3,4]. Por otra parte, se conoce que *Streptococcus pneumoniae* representa la primera causa de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) de etiología bacteriana en la infancia, predominando en los meses fríos [5]. No obstante, en los últimos años se ha evidenciado un incremento de NAC asociada a *Streptococcus pyogenes* [6].

Durante la pandemia COVID-19 hemos sido testigos de un cambio en la incidencia y estacionalidad de las infecciones respiratorias [7,8]. Las medidas de salud pública adoptadas por varios países para controlar la expansión de SARS-CoV-2 provocaron indirectamente una reducción en la circulación de virus respiratorios comunes durante el primer año de pandemia, que condujo a una notable disminución de la frecuencia de enfermedades infecciosas típicamente pediátricas [9,10]. Anteriormente hemos notificado este inusual fenómeno epidemiológico que también ha sido observado en otros países de diferentes continentes [9,11,12]. Como continuación de una investigación previa [13], nos planteamos como objetivo describir y analizar el comportamiento epidemiológico de las infecciones respiratorias agudas graves (IRAG) en niños durante los 3 años de pandemia COVID-19, en comparación con un período anterior de la misma dimensión temporal.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio observacional, de cohortes, realizado en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, localizado en el centro-norte de España, donde comparamos la frecuencia y características de los pacientes ingresados por IRAG en la UCIP durante la pandemia COVID-19, desde el 1 de marzo de 2020 al 28 de febrero de 2023, en relación a 3 años previos, desde

el 1 marzo de 2017 al 29 febrero de 2020 (período pre-pandemia). Cada año de estudio transcurrió desde marzo a febrero del siguiente año. Adicionalmente, analizamos y comparamos entre sí el perfil epidemiológico y clínico de los pacientes ingresados durante cada año de la pandemia.

Nuestro hospital cuenta con una UCIP mixta, pediátrica-neonatal y quirúrgica, que ofrece cobertura a unos 100.000 niños de 0 – 14 años, con una media de 400 ingresos/año. Desde finales del 2016, llevamos a cabo un registro de todos los ingresos por IRAG del cual obtuvimos los datos para el presente estudio. Se considera IRAG a la ITRI u obstrucción aguda de las vías aéreas superiores de etiología infecciosa que cursa con signos de insuficiencia respiratoria, caracterizada por taquipnea, dificultad respiratoria, auscultación pulmonar patológica asociada a hipoxemia y/o hipercapnia.

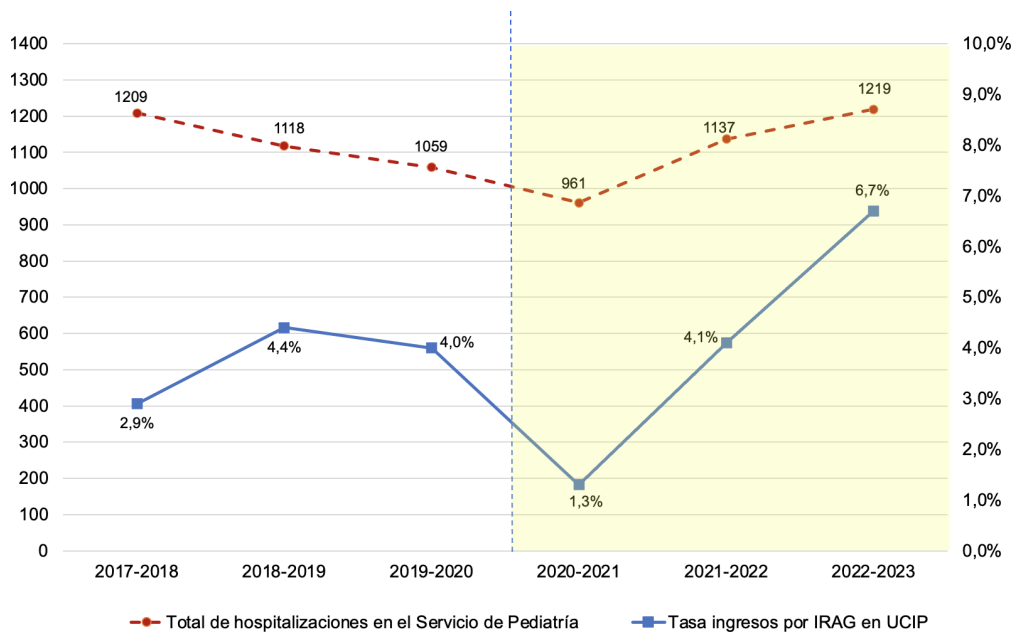
Durante el período de estudio se investigó la etiología en muestras respiratorias (lavado nasofaríngeo, frotis faríngeo o aspirado traqueal) con pruebas de diagnóstico molecular (Luminex® NxTAG Respiratory Pathogen Panel o FilmArray® Respiratory Panel), que detectaron 17 virus y 4 bacterias atípicas: VRS, adenovirus, coronavirus (229E, HKU1, OC43, NL63 y MERS), metapneumovirus humano, enterovirus/rinovirus, influenza A (A/H1-2009, A/H3), influenza B, parainfluenza (1, 2, 3 y 4), *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis* y *Bordetella parapertussis*. Además, durante la pandemia se utilizó la prueba RT-PCR para la detección de SARS-CoV-2. Se consideró coinfección viral a la identificación simultánea de dos o más virus en una misma muestra respiratoria. Por otra parte, se realizaron otros cultivos microbiológicos según el cuadro clínico del paciente. Se recogieron datos demográficos, clínicos y tratamientos administrados.

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS 27.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.). Las variables categóricas se expresan con valores absolutos y porcentajes, y las variables cuantitativas con media y desviación estándar (DE) en caso de ser normales, o mediana y rango intercuartílico (RIQ) si no tuvieron distribución normal. Para el análisis de variables continuas se utilizaron las pruebas de Kruskal Wallis, U de Mann-Whitney o t de Student según la distribución de normalidad de los datos, y para variables categóricas el test exacto de Fisher o Ji cuadrado de Pearson. Se consideró estadísticamente significativo el valor  $p < 0,05$ .

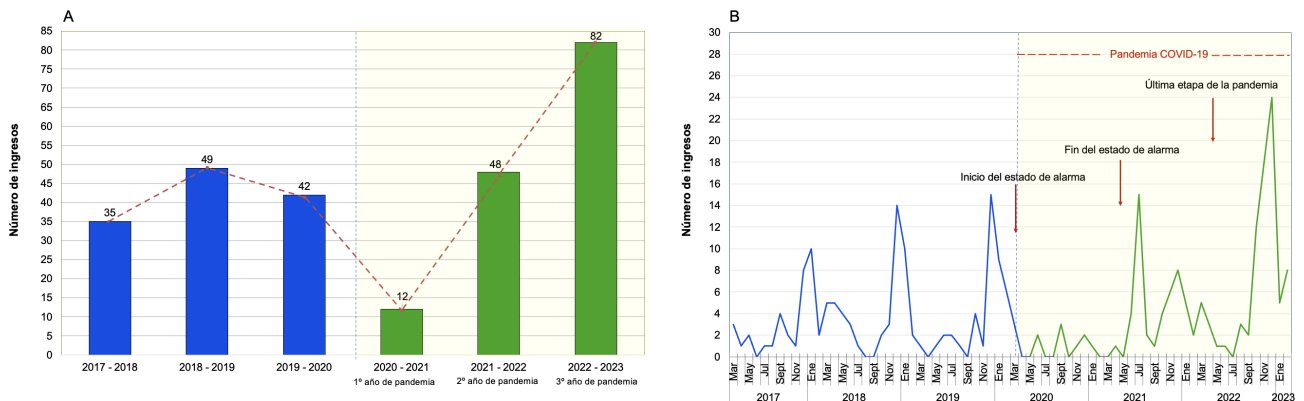
El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de nuestro centro (PI 20-1929) siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio ingresaron en la UCIP un total de 268 pacientes por IRAG, 59,6% fueron varones. La mediana de edad fue 9,6 meses (RIQ 1,7 – 37) y de peso 8,6 Kg (RIQ 4,5 – 14). El 84% eran menores de 4 años. Los diagnósticos fueron: 44% bronquiolitis aguda, 27,2% bronquitis obstructiva o broncoespasmo, 18,1% neumonía, 8,7% estatus asmático, 1,5% laringitis subglótica y 0,4% tosferina.



**Figura 1** | Número de hospitalizaciones y tasa de ingresos por IRAG en la UCIP durante los 6 años de estudio. El área sombreada indica el período de pandemia COVID-19.



**Figura 2** | Número de ingresos por IRAG en UCIP por año (A) y su distribución mensual durante los 6 años de estudio (B). El área sombreada indica el período de pandemia COVID-19.

La tasa de ingresos por IRAG en la UCIP aumentó de forma significativa durante el último año de pandemia (marzo de 2022 a febrero de 2023) en relación a la tasa media en el período pre-pandemia (6,7% vs 3,7%;  $p < 0.001$ ). Esta tasa se calculó con el número de ingresos por IRAG en la UCIP sobre el número total de hospitalizaciones en el Servicio de Pediatría durante cada año. La figura 1 muestra el número de hospitalizaciones y la tasa de ingresos por IRAG en la UCIP durante los 6 años de estudio.

En el período pre-pandemia ingresaron en la UCIP 126 niños por IRAG con una media de 42 admisiones por año.

Identificamos 3 temporadas epidémicas que ocurrieron periódicamente cada año durante los meses de otoño-invierno, con inicio del brote en noviembre y el pico de máxima incidencia en diciembre o enero.

En la pandemia COVID-19 se produjeron un total de 142 ingresos por IRAG y observamos una notable variabilidad en la incidencia y estacionalidad de las IRAG durante los 3 años. Así, en el primer año se constató una reducción significativa de IRAG con únicamente 12 admisiones/año en UCIP y sin una clara estacionalidad, en contraste con 82 ingresos durante la temporada epidémica del tercer año, que inició de forma tem-

<b>Tabla 1</b>		<b>Características demográficas y clínicas de los pacientes durante los periodos de estudio.</b>		
	Pre-pandemia n= 126 (%)	Pandemia n= 142 (%)	Valor p	
Sexo masculino	76 (60,3)	85 (59,9)	0,939	
Edad (meses)	13,2 [1,7 - 38]	7,2 [1,7-35,8]	0,402	
Peso al ingreso (Kg)	9 [4,6 - 15]	8,3 [4,4 - 13,4]	0,415	
Peso al nacimiento (Kg)	3,03 [2,6- 3,4]	3 [2,4- 3,4]	0,222	
Prematuridad	25 (19,8)	30 (21,1)	0,795	
Comorbilidad	24 (19)	32 (22,5)	0,483	
Diagnósticos			0,850	
Bronquiolitis aguda	51 (40,5)	67 (47,2)		
Bronquitis	36 (28,6)	37 (26,1)		
Estatus asmático	14 (11,1)	9 (6,3)		
Neumonía	23 (18,3)	26 (18,3)		
Laringotraqueobronquitis	2 (1,6)	2 (1,4)		
Tosferina	0	1 (0,7)		
SDRA	7 (5,6)	4 (2,8)	0,358	
Detección de patógeno por PCR				
VRS	60 (47,6)	73 (51,4)	0,536	
Entero/rinovirus	50 (39,7)	55 (38,7)	0,874	
Adenovirus	15 (11,9)	25 (17,6)	0,191	
Influenza	14 (11,1)	7 (4,9)	0,060	
Coronavirus	14 (11,1)	14 (9,9)	0,738	
Bocavirus	13 (10,3)	2 (1,4)	0,002	
Metapneumovirus	11 (8,7)	7 (4,9)	0,215	
Parainfluenza	6 (4,8)	17 (12)	0,035	
SARS-CoV-2	0	4 (2,8)	0,125	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 (0,8)	0	0,470	
<i>Bordetella pertussis</i>	0	1 (0,7)	1	
Prueba negativa	10 (7,9)	9 (6,3)	0,611	
Coinfecciones virales	50 (39,7)	60 (42,3)	0,669	
Sepsis/ Shock séptico	9 (7,1)	18 (12,7)	0,133	
Antibioterapia	61 (48,4)	81 (57)	0,158	
PCR máxima (mg/L)	22 [6,8 - 58,3]	39,6 [13,6 - 90]	0,055	
Soporte respiratorio <sup>a</sup>			0,525	
OBF	7 (5,6)	4 (2,8)		
OAF	13 (10,3)	13 (9,2)		
VNI	91 (72,2)	112 (75)		
VMI	15 (11,9)	13 (9,2)		
Soporte ventilatorio (días) <sup>b</sup>	3 [1,6 - 5,7]	3 [2 - 4]	0,440	
Estancia en UCIP (días)	4 [2 - 6]	4 [2 - 5,5]	0,558	
Estancia hospitalaria (días)	9 [6-13]	8 [6 - 11]	0,791	
Exitus	2 (1,6)	3 (2,1)	1	

<sup>a</sup>Mayor soporte respiratorio. OBF Oxigenoterapia de bajo flujo; OAF Oxigenoterapia de alto flujo; VNI Ventilación no invasiva; VMI ventilación mecánica invasiva.

<sup>b</sup>Soporte ventilatorio incluye OAF, VNI y VMI.

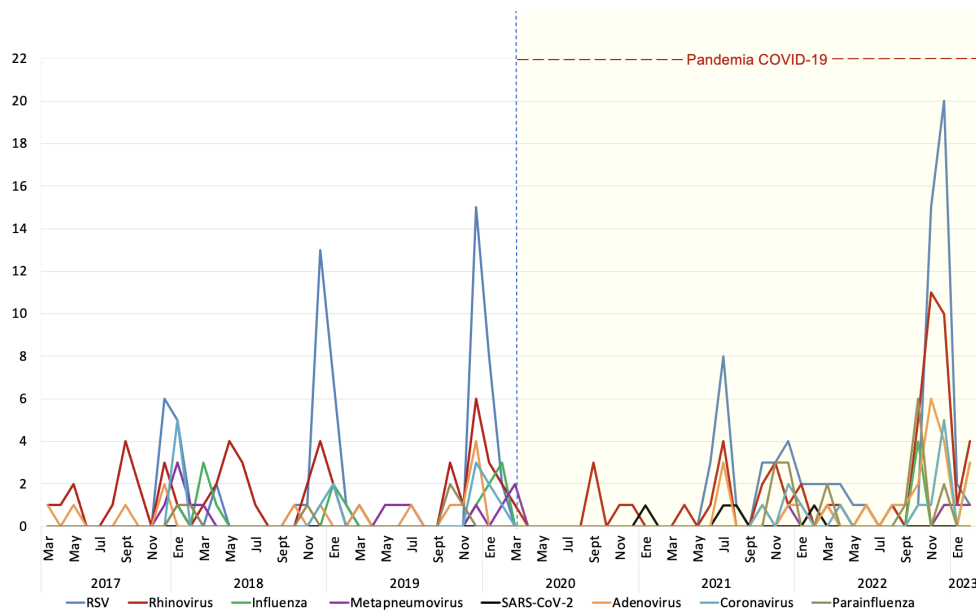
Las variables categóricas están expresadas en valor absoluto y porcentaje (%), y las variables cuantitativas en mediana y rango intercuartílico [RIQ].

Tabla 2	Características demográficas y clínicas de los pacientes durante los 3 años de pandemia.			
	Pandemia COVID-19			Valor p
	1º año n= 12 (%)	2º año n= 48 (%)	3º año n= 82 (%)	
Sexo masculino	7 (58,3)	29 (60,4)	49 (59,8)	0,991
Edad (meses)	40,3 [4,1 - 78,4]	15,9 [1,9 - 46,4]	4,8 [1,5 - 25,8]	0,046
Peso al ingreso (Kg)	13,8 [4 - 28,5]	9 [4,3 -14,4]	7,5 [4,4 - 11]	0,224
Peso al nacimiento (Kg)	2,9 [1,96 - 3,1]	3 [2,6 - 3,5]	3,1 [2,4 - 3,4]	0,682
Prematuridad	5 (41,7)	10 (20,8)	15 (20,7)	0,179
Comorbilidad	3 (25)	12 (25)	17 (21,5)	0,782
Diagnósticos				<0,001
Bronquiolitis aguda	0	24 (50)	43 (52,4)	
Bronquitis/broncoespasmo	4 (33,3)	13 (27,1)	20 (24,4)	
Estatus asmático	4 (33,3)	4 (8,3)	1 (1,2)	
Neumonía	3 (25)	7 (14,6)	16 (19,5)	
Laringotraqueobronquitis	0	0	2 (2,4)	
Tosferina	1 (8,3)	0	0	
SDRA	2 (16,7)	2 (4,2)	0	0,006
Detección de virus por PCR				
VRS	0	27 (56,3)	46 (56,1)	0,006
Entero/rinovirus	6 (50)	14 (29,2)	35 (42,7)	0,220
Adenovirus	0	6 (12,5)	19 (23,2)	0,074
Influenza	0	0	7 (8,5)	0,081
Coronavirus	0	6 (12,5)	8 (9,8)	0,578
Bocavirus	0	0	2 (2,4)	0,607
Metapneumovirus	2 (16,7)	1 (2,1)	4 (4,9)	0,130
Parainfluenza	0	6 (12,5)	11 (13,4)	0,531
SARS-CoV-2	1 (8,3)	3 (6,3)	0	0,048
Bordetella pertussis	1 (8,3)	0	0	0,085
Virus negativo	3 (25)	3 (6,3)	3 (3,7)	0,031
Coinfecciones virales	1 (8,3)	14 (29,2)	45 (54,9)	<0,001
Sepsis/ Shock séptico	1 (8,3)	8 (16,7)	9 (11)	0,628
Antibioterapia	6 (50)	23 (47,9)	52 (62)	0,199
PCR máxima (mg/L)	32,3 [15 - 61]	40,3 [4,9 - 85]	39,6 [13,3 - 90]	0,619
Soporte respiratorio <sup>a</sup>				0,094
OBF	0	0	4 (4,9)	
OAF	1 (8,3)	7 (14,6)	5 (6,1)	
VNI	9 (75)	34 (70,8)	69 (84,1)	
VMI	2 (16,7)	7 (14,6)	4 (4,9)	
Soporte respiratorio (días) <sup>b</sup>	3,3 [1,8 - 10,4]	2,3 [1 - 3,9]	3 [2 - 4]	0,171
Estancia en UCIP (días)	4 [2 - 11]	3 [2 - 7]	4 [2 - 5]	0,884
Estancia hospitalaria (días)	8 [5 - 16]	8,3 [5 - 12]	8 [8,8 - 11]	0,836
Exitus	0	1 (2,1)	2 (2,5)	1

<sup>a</sup>Mayor soporte respiratorio. OBF Oxigenoterapia de bajo flujo; OAF Oxigenoterapia de alto flujo; VNI Ventilación no invasiva; VMI ventilación mecánica invasiva.

<sup>b</sup>Soporte ventilatorio incluye OAF, VNI y VMI.

Las variables categóricas están expresadas en valor absoluto y porcentaje (%), y las variables cuantitativas en mediana y rango intercuartilico [RIQ].

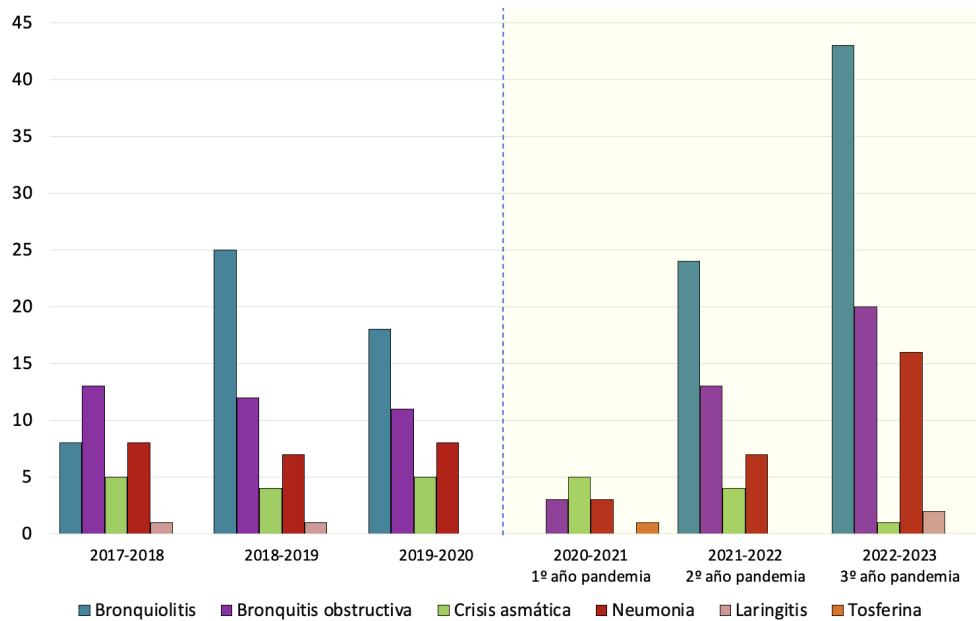


**Figura 3** Distribución mensual de los diferentes virus respiratorios detectados en niños ingresados con IRAG entre 2017 y 2023.

Tabla 3	Etiología de neumonía adquirida en la comunidad (n=49)				
	Prepandemia n= 23 (%)	Pandemia n= 26 (%)	Pandemia COVID-19		
			1º año n= 3 (%)	2º año n= 7 (%)	3º año n= 16 (%)
<b>Detección de virus por PCR</b>					
Gripe	8 (34,8)	5 (19,2)	0	0	5 (31,3)
VRS	2 (8,7)	4 (15,4)	0	2 (28,6)	2 (12,5)
Metapneumovirus	2 (8,7)	2 (7,7)	0	1 (14,3)	1 (6,3)
SARS-CoV-2	0	2 (7,7)	1 (33,3)	1 (14,3)	0
Otros virus	2 (8,7)	2 (7,7)	0	0	2 (12,5)
<b>Etiología bacteriana/fúngica</b>					
<i>Streptococcus pyogenes</i>	5 (21,7)	4 (15,4)	0	1 (14,3)	3 (18,8)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (17,4)	2 (7,7)	0	1 (14,3)	1 (6,3)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (4,3)	1 (3,8)	0	1 (14,3)	0
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	1 (4,3)	1 (3,8)	0	1 (14,3)	0
Otros microorganismos	2 (8,7)	2 (7,7)	1 (33,3)	1 (14,3)	0
Germen no detectado	4 (13)	5 (19,2)	1 (33,3)	0	4 (25)

prana en octubre alcanzando el pico de incidencia durante la primera semana de diciembre, y supuso un incremento del 95% respecto a la media de ingresos/año del período pre-pandemia. Por otra parte, durante el segundo año se observó un cambio en la estacionalidad de las IRAG, con un inusual brote

en temporada estival del 2021 con 22 ingresos, causado principalmente por VRS que llegó a su pico en el mes de julio, seguido de un segundo brote en el otoño e invierno 2021 – 2022. Estos 2 brotes de moderada intensidad que se produjeron de forma casi continua, provocaron una epidemia duradera y re-



**Figura 4** Frecuencia de los diagnósticos de los pacientes ingresados en UCIP por IRAG durante los años de estudio. Se observa un importante incremento de bronquiolititis, bronquitis obstructiva y neumonía durante el último año.

presentaron un total de 48 ingresos en UCIP. La figura 2 muestra la frecuencia de ingresos por IRAG en la UCIP por año (A) y su distribución mensual (B).

De forma global, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las características demográficas y clínicas de los pacientes durante los periodos pre-pandemia y pandemia (Tabla 1). Al comparar entre sí los 3 años de pandemia, observamos que los pacientes ingresados durante el último año tuvieron menor edad (mediana 4,8 vs 40,3 en el primer año y 15,9 meses en el segundo año;  $p=0,046$ ), tabla 2. De igual manera, la edad al ingreso durante el tercer año fue menor en comparación al periodo pre-pandemia (4,5 vs 13,2 meses;  $p=0,004$ ).

El diagnóstico más frecuente fue bronquiolititis aguda (40,5% en pre-pandemia y 47,2% en pandemia). En el periodo pre-pandemia hubo 51 ingresos en UCIP por bronquiolititis (media 17 admisiones/temporada epidémica). Durante la pandemia se generaron 67 ingresos por esta causa, 43 de ellos (64%) se produjeron en el tercer año, durante el otoño e invierno 2022–2023, mientras que durante el primer año de pandemia no se produjo ningún ingreso por bronquiolititis.

En cuanto a la etiología, en el 93% de los niños se identificó al menos un virus respiratorio. El VRS fue la causa más frecuente de IRAG en los dos periodos, pre-pandemia y pandemia, detectándose de forma aislada o en asociación en el 50% de los casos, con una media de 20 ingresos/año por esta causa en el periodo pre-pandemia. Durante la pandemia evidenciamos una distribución epidemiológica atípica, con ausencia de admisiones por VRS durante el primer año y un repunte de 46

casos en el tercer año, que representó una incidencia 2,3 veces mayor en comparación a la media de ingresos por este agente causal en pre-pandemia. Sin embargo, de forma global, no se observaron diferencias en la incidencia de VRS entre ambos periodos (pre-pandemia 47,6% vs pandemia 51,4%;  $p=0,536$ ). Igualmente, destacamos un resurgimiento del virus de la gripe durante el último año (ausente los dos primeros años) y mayor detección de adenovirus (Tabla 2). Se registraron 4 casos de IRAG por SARS-CoV-2 en el primer y segundo año de pandemia, y ninguno durante el tercer año. En general, en el último año de pandemia observamos un aumento en la detección de todos los virus respiratorios, a excepción de SARS-CoV-2, con un incremento estadísticamente significativo de coinfecciones virales en relación a los 2 primeros años (54,9% vs 8,3% y 29,2% durante el primer y segundo año, respectivamente;  $p<0,001$ ) y respecto al periodo pre-pandemia (54,9% vs 39,7%;  $p=0,032$ ). La figura 3 muestra la distribución estacional de los diferentes virus respiratorios detectados durante los seis años de estudio.

Un total de 49 pacientes (18,3%) ingresaron con diagnóstico de NAC, 23 en pre-pandemia y 26 durante la pandemia, sin observarse diferencias en la incidencia entre los dos periodos. El 61,5% de los ingresos por NAC durante la pandemia se produjeron en el tercer año, lo que supuso un total de 16 admisiones por esta causa, en comparación a 7 – 8 admisiones/año durante el periodo pre-pandemia. Se sospechó o confirmó etiología bacteriana en 32 pacientes, 17/23 (73,9%) en pre-pandemia y 15/26 (57,7%) en la pandemia ( $p=0,234$ ). Las bacterias aisladas en orden de frecuencia fueron: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influen-*

zae, y se identificó infección mixta (viral y bacteriana) en 21 de los 32 pacientes (65,6%). El 37,5% de NAC de origen bacteriano durante el último año fueron causadas por *Streptococcus pyogenes* y en el 50% no se identificó el microorganismo. En la tabla 3 se describe la etiología de los casos de NAC. La figura 4 muestra la frecuencia de los diagnósticos durante los años de estudio.

La mediana de estancia en UCIP fue de 4 días (RIQ 2 – 6) y 5 pacientes fallecieron (1,9%), 3 de ellos tenían alguna enfermedad subyacente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tipo de soporte respiratorio, días de estancia en UCIP, duración de la hospitalización, ni tasa de éxitos entre los dos períodos de estudio, ni al comparar entre sí los 3 años de pandemia (Tablas 1 y 2).

## DISCUSIÓN

Los datos del presente estudio ponen de manifiesto el notable incremento en la incidencia de IRAG en la población pediátrica durante el tercer año de la pandemia COVID-19. La tendencia descendente de la tasa de hospitalización por COVID en España (<3,5/100.000 habitantes) durante los últimos meses de estudio (agosto de 2022 a febrero de 2023), similar a la notificada por la mayoría de países del mundo [14–16], parece indicar que nos encontramos en la fase final de la pandemia. Coincidiendo con esta etapa, observamos que la frecuencia de ingresos en UCIP por IRAG en un área de España fue casi el doble de la registrada en el segundo año de pandemia y en el período pre-pandemia, sin observarse ingresos asociados a SARS-CoV-2 durante este último año.

El Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda en España (SIVIRA), en la semana 48/2022 notificó una tasa de IRAG hospitalaria en menores de 4 años de 166,6/100.000 niños, correspondiente al pico de la temporada epidémica en este grupo etario. Esta incidencia fue 2,1 veces mayor a la publicada el año previo (78,1/100.000 niños en la semana 49/2021). Sin embargo, la tasa global de IRAG hospitalaria, que abarca todas las edades, fue similar durante las dos temporadas, con un pico de 28/100.000 habitantes en la semana 1/2022 vs 23,5/100.000 habitantes en la semana 50/2022, lo que indica que la población pediátrica ha sido el grupo más afectado durante la última temporada 2022 – 2023 [14]. Estos datos se ven claramente reflejados en nuestra cohorte de estudio.

La emergencia de la COVID-19 a nivel mundial, así como las consecuencias derivadas de las medidas de salud pública requeridas para su control, generaron un cambio en el comportamiento estacional de otros virus respiratorios, con un desplazamiento casi absoluto de estos patógenos durante el año 2020 y una onda epidémica en el verano de 2021 fuera de su presentación habitual en el tiempo, tal como se puede observar en nuestro estudio. Este fenómeno epidemiológico ha sido notificado en Europa y en otros continentes, existiendo gran expectación e incertidumbre sobre la magnitud y estacionalidad de futuras temporadas epidémicas al disminuir la circulación de SARS-CoV-2 [9,11,17–20].

En relación a la temporada epidémica más reciente, el ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) notificó un aumento de circulación de VRS desde octubre de 2022, evidenciándose un inicio de temporada cinco semanas antes de lo habitual en comparación a las 3 últimas temporadas pre-pandemia (2017 – 2020), con un pico de incidencia de hospitalizaciones pediátricas en la semana 47/2022, que superó ampliamente las epidemias de años anteriores a la pandemia [21]. Similar al resto de países de Europa, en España este incremento de hospitalizaciones por VRS se manifestó con un pico de máxima actividad en la semana 47/2022 (9,5 /100.000 habitantes), coincidiendo con la máxima positividad del virus y con una mayor afectación de los niños de 0 – 4 años (105,1 casos/100.000 niños) [14].

En Estados Unidos, según los informes de CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), la tasa global de hospitalización asociada al VRS en la temporada epidémica 2022 – 2023 fue de 50,6/100.000 habitantes, mayor a la notificada en 2021 – 2022 de 28,3/100.00 habitantes y a la temporada pre-pandemia 2019 – 2020 que llegó a 30,6/100.000 habitantes. Estas cifras fueron superiores en el grupo de 0 – 4 años, alcanzando una tasa de 547 hospitalizaciones/100.000 niños en la temporada 2022 – 2023 que representó una incidencia 1,7 veces mayor en comparación al año previo y a la temporada pre-pandemia 2019 – 2020 [22].

El repunte de ingresos en UCIP asociados a VRS registrado en nuestra cohorte de estudio durante el último año coincide con el comportamiento epidemiológico del virus en España y en otros países. Por otra parte, también observamos un resurgimiento de ingresos por el virus de la gripe. En España, después de dos años de nula o baja actividad de este virus, la temporada epidémica de gripe 2022 – 2023 comenzó de forma temprana en octubre 2022 y se presentó con 2 ondas estacionales: la primera causada por influenza A que alcanzó su pico en la semana 50/2022 con una tasa de hospitalización de 4,2/100.000 habitantes, y una segunda onda ocasionada por el virus de la influenza B que inició en la semana 3/2023 y llegó a su máxima actividad en la semana 8/2023. Estas 2 ondas han originado una temporada más duradera, pero de similar magnitud que años anteriores a la pandemia [14]. Este mismo patrón ha sido observado en el resto de países de Europa [15].

El aumento de la circulación de virus respiratorios durante la última temporada epidémica puede explicar el elevado porcentaje de coinfecciones encontrado en nuestra cohorte, detectándose infección viral múltiple en más de la mitad de los niños ingresados en la UCIP durante el último año.

Por otra parte, durante el segundo y tercer año de pandemia observamos un resurgimiento de NAC, tras un primer año de baja incidencia de IRAG. Este incremento de casos de NAC fue proporcional al notable aumento de IRAG durante el tercer año de pandemia. *Streptococcus pyogenes* fue el agente etiológico aislado más frecuente en NAC de origen bacteriano en los dos períodos, aunque en un 28,1% de los casos (9/32) no se identificó ningún germen. Este hallazgo es concordante con la incidencia creciente de este patógeno notificada por algunos



autores durante los últimos años tras la introducción de la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente, observándose el desplazamiento de *Streptococcus pneumoniae* como principal agente causal de NAC [6].

En España y en varios países de nuestro entorno, durante el tercer año de pandemia, se ha observado un mayor incremento de la incidencia de *Streptococcus pyogenes*, sin conocerse bien las causas [23–26]. A principios de diciembre de 2022, el Reino Unido decretó una alerta sobre un aumento extraordinario de las infecciones por *Streptococcus pyogenes* en los meses precedentes, con un incremento de infecciones invasivas (iGAS por sus siglas en inglés) en niños menores de 10 años [23,27]. En España, la red multicéntrica para el estudio de iGAS en menores de 16 años (PedGAS-net), ha informado recientemente sobre una tasa de incidencia media anual de iGAS de 5,96 episodios/100.000 niños atendidos en urgencias/año, desde el 1 de enero de 2019 a 31 de diciembre de 2022, con un incremento en diciembre de 2022 casi 4 veces mayor respecto al mismo período en el 2019 [25]. Este incremento no ha sido constatado en nuestra cohorte de estudio.

Aunque es evidente el resurgimiento de infecciones respiratorias pediátricas tanto víricas como bacterianas durante el tercer año de pandemia, actualmente se desconoce las causas de este suceso. Se ha sugerido que el período prolongado de baja exposición a patógenos debido a las medidas de salud pública adoptadas para controlar la expansión de SARS-CoV-2, ha provocado una disminución de la respuesta inmunitaria en los niños y madres gestantes, originando una mayor proporción de población susceptible a las enfermedades infecciosas especialmente respiratorias, que podrían ser potencialmente más graves [27–29]. Esta teoría, conocida como "deuda inmunitaria" explicaría la menor edad de los niños de nuestra cohorte durante el tercer año de pandemia. Además, se han descrito retrasos o pérdidas de vacunación durante la época pandémica [29], lo que podría haber provocado un aumento de infección neumocócica invasiva, aunque, en nuestro estudio no se encontró mayor frecuencia de NAC asociada a neumococo. Destacamos que en la mitad de los pacientes con sospecha de NAC de origen bacteriano no se llegó al diagnóstico etiológico por lo que la incidencia de infección neumocócica podría estar subestimada.

Por último, existe la teoría del nicho ecológico de los virus, refiriéndose al lugar que ocupan éstos en el ecosistema, que de forma dinámica varía dependiendo de las condiciones meteorológicas y de la presencia de otros patógenos. Así, cuando se incorpora un virus estacional, se suele provocar un desplazamiento de otros virus, observándose también interacciones positivas entre ellos [30]. Según esta hipótesis, la aparición de SARS-CoV-2 en el año 2020 desplazó a otros virus, produciéndose un repunte de virus respiratorios comunes al disminuir la incidencia de la COVID-19, con un incremento de IRAG especialmente en población pediátrica, durante el último año.

En nuestro conocimiento, éste es el primer estudio en España que describe el incremento de IRAG de niños durante la temporada epidémica 2022 – 2023, coincidiendo con una

baja circulación de SARS-CoV-2. Entre sus limitaciones, señalamos el tipo de estudio unicéntrico con un modesto tamaño muestral, lo que podría dificultar extrapolar sus resultados. Sin embargo, ofrecemos una revisión detallada del escenario epidemiológico en España y algunos países de nuestro entorno, donde demostramos la concordancia de nuestros hallazgos con lo acontecido en otros lugares, proporcionando datos de las características de los pacientes y sus agentes etiológicos durante diferentes temporadas epidémicas. Nos gustaría recalcar que las técnicas moleculares utilizadas demostraron tener alta sensibilidad en la detección de una amplia gama de virus respiratorios.

En conclusión, la emergencia de la COVID-19 ha provocado una notable variación en la actividad y temporalidad de otros patógenos respiratorios. El resurgimiento de IRAG durante la temporada 2022 – 2023 coincidiendo con bajas tasas de hospitalización por COVID, nos plantea el interrogante de cómo serán las futuras temporadas epidémicas, constituyendo un verdadero reto para el sistema sanitario. La OMS actualmente recomienda monitorizar la co-circulación de los virus de la gripe, SARS-CoV-2 y VRS a nivel nacional y global, mediante sistemas de vigilancia centinela ágiles y resilientes [14,16]. Sin embargo, pensamos que al mismo tiempo resulta fundamental contar con una monitorización a nivel local que analice el comportamiento epidemiológico de diferentes agentes patógenos durante cada época epidémica en una determinada población, con el objetivo de reconocer las variaciones producidas y poder diseñar precozmente estrategias de control de brotes, que incluya una adecuada dotación de medios en las unidades de hospitalización y cuidados intensivos, así como una óptima programación de estrategias de vacunación o administración de inmunoprofilaxis.

## FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:1191–210. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30310-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30310-4)
2. Gil J, Almeida S, Constant C, Pinto S, Barreto R, Cristino JM, et al. Relevancia a corto plazo de la coinfección viral en pacientes menores de 2 años hospitalizados con infecciones de las vías respiratorias inferiores. *An Pediatr.* 2018;88:127–35. <https://doi.org/>

- org/10.1016/j.anpede.2017.03.006
3. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet* 2017;390:946-58. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30938-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30938-8)
  4. Rueda ZV, Aguilar Y, Maya MA, López L, Restrepo A, Garcés C, et al. Etiology and the challenge of diagnostic testing of community-acquired pneumonia in children and adolescents. *BMC Pediatr*. 2022;22:169. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03235-z>
  5. Murdoch DR, Howie SRC. The global burden of lower respiratory infections: making progress, but we need to do better. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:1162-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30407-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30407-9)
  6. Madhi F, Levy C, Morin L, Minodier P, Dubos F, Zenkhri F, et al. Change in Bacterial Causes of Community-Acquired Parapneumonic Effusion and Pleural Empyema in Children 6 Years After 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8:474-7. <https://doi.org/10.1093/jpids/piy103>
  7. Britton PN, Hu N, Saravanos G, Shrapnel J, Davis J, Snelling T, et al. COVID-19 public health measures and respiratory syncytial virus. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2020;4:e42-3. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30307-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30307-2)
  8. Irazabal GM, Gangoiti I, Gomez B, Lizarraga L, Mintegi S. Impacto de la pandemia de COVID-19 en las infecciones bacterianas invasivas en urgencias. *An Pediatr*. 2023; 98: 228-229. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.01.007>
  9. Bermúdez Barrezueta L, Matías V, Pozo D, López-Casillas P, Raposo MB, Gutiérrez Zambrano M, et al. Variation in the seasonality of the respiratory syncytial virus during the COVID-19 pandemic. *Infection* 2022;50(4):1001-1005. <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01794-y>
  10. Flores-Pérez P, Gerig N, Cabrera-López MI, de Unzueta-Roch JL, Del Rosal T, Calvo C. Acute bronchiolitis during the COVID-19 pandemic. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2022;40(10):572-575. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2021.06.012>
  11. Foley DA, Yeoh DK, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, Sika-zwe CT, 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:e2829-30. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1906>
  12. Halabi KC, Saiman L, Zachariah P. The Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus in New York City during the COVID-19 Pandemic Compared with Previous Years. *J Pediatr*. 2022;242: 242-244.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.10.05>
  13. Bermúdez Barrezueta L, Brezmes Raposo M, Sanz Fernández I, López Casillas P, Villa Francisco C, Pino Vázquez A. Impacto de la pandemia COVID-19 sobre la tasa de ingresos por infecciones respiratorias en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. *Med Intensiva* 2022; 46: 281-285. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2021.04.004>
  14. Instituto de Salud Carlos III. Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda (SIVIRA). Informes semanales de vigilancia centinela de IRAs y de IRAG: Gripe, Covid-19 y otros virus respiratorios. Tempor 2021 - 2022; Tempor 2022-2023. [Consultado 5 Junio 2023]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/VIGILANCIA-CENTINELA-DE-INFECCION-RESPIRATORIA-AGUDA.aspx>
  15. European Centre for Disease Prevention and Control. Country overview report: week 21 2023. Accessed 27 May 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-21-27-may-2023-week-2>
  16. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. Ed 136 Publ 30 March 2023. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---30-march-2023>.
  17. Liu P, Xu M, Cao L, Su L, Lu L, Dong N, et al. Impact of COVID-19 pandemic on the prevalence of respiratory viruses in children with lower respiratory tract infections in China. *Virol J*. 2021;18:159. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01627-8>
  18. Yeoh DK, Yeoh DK, Foley DA, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, 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. *Clin Infect Dis*. 2021;72:2199-202. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1475>
  19. Nenna R, Matera L, Pierangeli A, Oliveto G, Viscido A, Petrarca L, et al. First COVID-19 lockdown resulted in most respiratory viruses disappearing among hospitalised children, with the exception of rhinoviruses. *Acta Paediatr*. 2022;111:1399-403. <https://doi.org/10.1111/apa.16326>
  20. Bardsley M, Morbey RA, Hughes HE, Beck CR, Watson CH, Zhao H, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in England during the COVID-19 pandemic, measured by laboratory, clinical, and syndromic surveillance: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2023;23:56-66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00525-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00525-4)
  21. European Centre for Disease Prevention and Control. Intensified circulation of respiratory syncytial virus (RSV) and associated hospital burden in the EU/EEA. 12 December 2022 ECDC Stock. 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/intensified-circulation-respiratory-syncytial-virus-rsv-and-associated-hospital>
  22. Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory Syncytial Virus Infection (RSV). RSV-Associated Hospitalization Surveillance Network (RSV-NET) 2023. Accessed 29 Apr 2023. <https://www.cdc.gov/rsv/research/rsv-net/dashboard.html>
  23. GOV.UK. Group A streptococcal infections: activity during the 2022 to 2023 season. 2023. Accessed 7 May 2023. <https://www.gov.uk/government/news/ukhsa-update-on-scarlet-fever-and-invasive-group-a-strep-1#full-publication-update-history>
  24. de Gier B, Marchal N, de Beer-Schuurman I, Te Wierik M, Hooiveld M, de Melker HE, et al. Increase in invasive group A streptococcal (*Streptococcus pyogenes*) infections (iGAS) in young children in the Netherlands, 2022. *Euro Surveill*. 2023;28(1):pii=2200941. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.1.2200941>
  25. Cobo-Vázquez E, Aguilera-Alonso D, Carrasco-Colom J, Calvo C,

- Saavedra-Lozano J. Increasing incidence and severity of invasive Group A streptococcal disease in Spanish children in 2019-2022. *Lancet Reg Heal Eur.* 2023;27:100597. <https://doi.org/10.1016/j.lanpe.2023.100597>
26. Suárez-Arrabal MC, Sánchez Cámara LA, Navarro Gómez ML, Santos Sebastián MDM, Hernández-Sampelayo T, Cercenado Mansilla E, et al. Invasive disease due to *Streptococcus pyogenes*: Changes in incidence and prognostic factors. *An Pediatr.* 2019;91:286-95. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.12.017>
  27. Calvo C. Changes in the epidemiology of infections in children. Is there an immune debt? Only for respiratory viruses? *An Pediatr.* 2023;98:155-6. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2023.01.014>
  28. Hatter L, Eathorne A, Hills T, Bruce P, Beasley R. Respiratory syncytial virus: paying the immunity debt with interest. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2021; 5(12):e44-e45. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00333-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00333-3)
  29. Cohen R, Ashman M, Taha M-K, 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;51:418-23. <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2021.05.004>
  30. Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, Reeve R, Johnson PCD, Thorburn F, et al. Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116:27142-50. <https://doi.org/10.1073/pnas.191108311>