

# Tendencia y estacionalidad del virus respiratorio sincitial en Valladolid durante el periodo 1993-2010

R. Ortiz de Lejarazu<sup>1</sup>, S. Rojo<sup>1</sup>, J.F. Bermejo-Martín<sup>1</sup>, R. Almansa<sup>1</sup>, P. Solis<sup>2</sup>, S. Tamames<sup>3</sup>, T. Vega<sup>3</sup>, J. Castrodeza<sup>3</sup>, J.M. Eiros<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Microbiología. <sup>2</sup>Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

<sup>3</sup>Consejería de Sanidad. Junta de Castilla y León. Valladolid

## Resumen

**Objetivo:** Describir la tendencia y la estacionalidad de las infecciones por el virus respiratorio sincitial (VRS) en el Área de Salud de Valladolid Este durante el periodo 1993-2010.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron en el estudio las muestras analizadas entre enero de 1993 y diciembre de 2010 por el Servicio de Microbiología e Inmunología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Las muestras se clasificaron en función de la edad del paciente y el método de diagnóstico. El análisis virológico se llevó a cabo mediante técnicas de diagnóstico rápido, cultivo celular o *microarrays*. Se calcularon las tasas anuales referidas al área cubierta por el hospital para identificar la tendencia desde 1993 hasta 2010. Los meses epidémicos se establecieron mediante el índice epidémico, y la periodicidad mediante el método cosinor.

**Resultados:** De 4.103 muestras analizadas de pacientes con síntomas respiratorios, en 1.644 (40,1%) se confirmó la presencia de VRS. Casi el 90% de los casos confirmados se dieron en pacientes menores de 2 años, y el 59,5% en menores de 1 año. Las tasas fluctuaron cada 2-4 años, alcanzando valores máximos en 2002 y 2003, con 41,5 y 44,9 casos por 100.000 habitantes-año, respectivamente. Aunque se produjeron casos durante todo el año, los periodos epidémicos se dieron entre septiembre y marzo, detectándose la mayor incidencia en enero y la menor en julio.

**Conclusiones:** Los datos epidemiológicos (prevalencia del virus en muestras respiratorias y distribución por edad) fueron similares a los descritos en otros estudios. Los periodos epidémicos se describieron entre septiembre y marzo, alcanzado el máximo de incidencia en enero y el mínimo en julio. A pesar de ello, a lo largo de los 18 años estudiados sólo en 5 años no hubo circulación de VRS durante 2-3 meses, y en 8 más el VRS estuvo ausente durante un mes. No hay ningún dato que permita anticipar la ausencia de circulación del virus, aspecto importante para la profilaxis de esta infección.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Bronquiolitis, virus respiratorio sincitial, tendencia, estacionalidad

## Abstract

**Title:** Trend and seasonality of respiratory syncytial virus in Valladolid (Spain) during 1993-2010

**Purpose:** The aim of the study is to describe the trend and seasonality of respiratory syncytial virus (RSV) infections in the East Valladolid Health Administrative-Division during the period 1993-2010.

**Patients and Methods:** Samples processed in the area of Eastern Valladolid by the Department of Microbiology and Immunology at the Hospital Clínico Universitario of Valladolid between January 1993 and December 2010 were included in the analysis. Cases were classified by age and diagnostic method. Virological diagnosis of the cases was carried out through rapid assay methods, shell-vial cell culture assay or microarray techniques. Annual rates were calculated to identify the trend of the infection from 1993 to 2010. The epidemic index was used to establish epidemic months and cosinor method to evaluate periodicity.

**Results:** From 4,103 samples processed, collected from patients with respiratory symptoms, 1,644 (40.1%) were confirmed to be RSV positive. Almost 90% of the confirmed cases appeared in patients under 2 years old, 59.5% in younger than 1 year old children. The infection trend seems to fluctuate every 2-4 years with higher rate in 2002 and 2003, accounting for 41.5 and 44.9 cases detected per 100,000 inhabitants-year, respectively. Although cases were detected throughout all the year, epidemic periods were detected from September to March with highest values in January and lowest values in July.

**Conclusions:** Epidemiological data (VRS prevalence in respiratory samples and distribution of cases by age) was similar to those obtained in previous studies. Epidemic periods were described from September to March with the highest numbers of cases in January and lowest values in July. In spite of this, along the eighteen years studied there were eight years without RSV detection in one month and only five years without detection in 2-3 months. There is no data that allows to predict the lack of circulation for RSV, being an important factor for the prophylaxis of the infection.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Bronchiolitis, respiratory syncytial virus, seasonality, trend

## Introducción

El virus respiratorio sincitial (VRS) es el patógeno que causa con más frecuencia infecciones respiratorias agudas en recién nacidos y niños de corta edad, y también está implicado en infecciones pulmonares severas en adultos, especialmente en ancianos<sup>1-3</sup>. En España, casi el 60% de los niños han desarrollado la infección al año de edad, y casi el 80% a los 2 años<sup>4</sup>. Entre el 0,5 y el 2% de los afectados son hospitalizados<sup>5</sup>, aunque esta tasa de hospitalización llega a ser del 13% en niños considerados de alto riesgo, como los prematuros y aquellos con una enfermedad pulmonar crónica o una cardiopatía congénita<sup>6</sup>. La letalidad del VRS (del 0,2-0,6%) es superior a la del virus de la gripe<sup>7</sup>.

Tras la infección, la inmunidad no es completa y son frecuentes las reinfecciones en edades más avanzadas. Además, cada vez más estudios asocian la bronquiolitis o la neumonía por el VRS como un factor de riesgo de sibilancias recurrentes en niños<sup>8,9</sup>. Todo esto repercute en un descenso de la calidad de vida y un incremento notable del consumo de recursos asistenciales<sup>10,11</sup>.

Debido a que no hay una vacuna contra el VRS, la prevención se basa en medidas higiénicas y en la inmunoprofilaxis con anticuerpos monoclonales, cuya administración es recomendada en niños de alto riesgo (Palivizumab, Synargis®, Abbot Laboratories) antes del inicio de la temporada de circulación del virus.

La estacionalidad del virus es muy variable en función del continente y el país. Algunos países mantienen una distribución de casos mensuales más o menos homogénea, mientras que otros presentan una clara estacionalidad con uno o varios picos anuales (p. ej., Colombia, Filipinas o Papúa Nueva Guinea presentan más de un pico), que se distribuyen en función de los ciclos de calor/frío o de humedad/sequía de la zona. En Europa las tasas más elevadas se dan entre diciembre y febrero, coincidiendo con la bajada de las temperaturas<sup>12,13</sup>.

El objetivo de este estudio es describir la tendencia y la estacionalidad del VRS en el Área de Salud de Valladolid Este, como zona representativa de un clima mediterráneo, durante el periodo 1993-2010. De acuerdo con la bibliografía consultada, ésta es la serie temporal más larga publicada hasta el momento en España.

## Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de los resultados de muestras respiratorias, en su mayoría obtenidas mediante lavado nasofaríngeo e hisopos, analizadas en el Servicio de Microbiología e Inmunología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, entre enero de 1993 y diciembre de 2010, para describir la proporción de muestras confirmadas para VRS y la tendencia y la estacionalidad del virus en el área de influencia del citado hospital.

La detección del VRS se llevó a cabo mediante técnicas de diagnóstico rápido: inmunofluorescencia directa (IFD), dot-ELISA e inmunocromatografía capilar. Como métodos complementarios se utilizaron cultivos celulares (*shell-vial*) y, tras el desarrollo del diagnóstico molecular, se introdujeron como métodos sistemáticos la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y las técnicas basadas en *microarrays*.

Casi todas las muestras de lavado nasofaríngeo fueron analizadas al menos mediante dos métodos para confirmar la presencia de VRS, habitualmente mediante un método de diagnóstico rápido combinado con cultivo celular, PCR múltiple o *microarray*. En el caso de las muestras recogidas mediante hisopo u otras, la presencia de VRS fue determinada mediante cultivo celular y, tras su introducción en el hospital en 2006, mediante técnicas de *microarray* para detectar el ARN viral. Se confirmó la presencia de VRS como positiva cuando dos o más métodos de diagnóstico rápido dieron positivo, o cuando el cultivo o la detección por PCR o *microarray* fueron positivas. Se clasificaron los resultados en función del método diagnóstico, el mes de recogida de la muestra y la edad del paciente.

Los datos mensuales fueron utilizados para investigar la tendencia de la detección viral y la periodicidad de la demanda de análisis de muestras asociadas a síndromes respiratorios agudos relacionadas con el VRS en el Área de Salud.

El total de población a la que da servicio dicho hospital, necesario para el cálculo de las tasas anuales, fue obtenido del Instituto Nacional de Estadística ([www.ine.es](http://www.ine.es)), e incluye la parte Este de la ciudad de Valladolid y 115 municipios con una población cercana a 360.000 habitantes.

### **Análisis estadístico**

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de los casos por edad y método de diagnóstico. La tasa de diagnóstico anual (casos detectados por 100.000 habitantes-año) sirvió para detectar posibles tendencias de la enfermedad.

El comienzo de la epidemia anual fue establecido mediante el índice epidémico (IE), definido como el número de casos nuevos durante el mes, dividido entre la media de casos en los 6 meses previos. Unos valores de IE por debajo de 0,76 indicaban un periodo con baja circulación viral, entre 0,76 y 1,24 una actividad intermedia, y por encima de 1,24 se consideraban periodos epidémicos. Se compararon los meses con baja y alta circulación viral en los diferentes años para describir la estacionalidad del virus. El inicio de la epidemia se estableció en el primer mes de cada temporada con un IE superior a 1,24, y se consideró finalizada cuando transcurrieron 2 o más meses por debajo de dicho valor.

Adicionalmente, el número de casos mensuales de VRS detectados se utilizó para llevar a cabo una regresión mediante el método cosinor y definir una curva de distribución anual de los casos en la zona. El método cosinor es adecuado para este tipo de eventos, debido a que permite obtener curvas con formas sinusoidales semejantes a las que adoptan los microorga-

nismos que presentan una estacionalidad clara, con al menos un pico anual. La curva sinusoidal se estima mediante la fórmula propuesta por Nelson et al.<sup>14</sup>:

$$y_i = M + \sum_{j=1}^N A_j \cos(\omega_j t_i + \phi_j) + e_i$$

en donde  $M$  es el *mesor* (valor medio de un ritmo ajustado a una función sinusoidal, o la media entre el máximo y el mínimo valor de la curva sinusoidal);  $A$  la amplitud (la mitad de la diferencia entre los valores máximo y mínimo de la curva);  $\phi$  la *acrofase* (el valor del tiempo en el que se da el máximo valor de la curva sinusoidal);  $\omega = 2\pi f$ , donde  $f$  es la frecuencia del senoide (o el inverso del periodo), y  $e$  son los datos de  $N$  muestras aleatorias distribuidas homogéneamente y de forma independiente.

Otros términos relacionados con el método cosinor que utilizaremos son: a) periodo, o tiempo necesario para completar un ciclo (el inverso de la frecuencia), y b) batifase, el momento del tiempo (mes o día del año) en que se alcanza el valor mínimo en la curva obtenida por el método cosinor.

En la mayoría de los casos, aunque los microorganismos tengan una distribución claramente anual, puede haber pequeñas variaciones cíclicas cada 3, 4 u otro número de meses, por lo que puede resultar de utilidad incluir otros periodos para lograr un mejor ajuste de la curva. Se utilizó el valor de  $R^2$  para describir el ajuste de la curva y poder establecer si había un mejor ajuste al introducir variaciones cíclicas inferiores a 1 año.

Todos los análisis se han realizado mediante el programa estadístico Stata versión 11.

## Resultados

El Servicio de Microbiología e Inmunología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid recibió un total de 4.103 muestras de pacientes con síndrome respiratorio agudo y sospecha clínica de bronquiolitis por VRS durante el periodo 1993-2010, de las cuales 1.644 (40,1%) fueron confirmadas como VRS+ mediante diagnóstico virológico. La distribución de pacientes por edad y método diagnóstico está reflejada en la tabla 1. La edad media de los pacientes fue de 0,71 años (8 meses y 19 días) para todas las muestras y de 0,62 años (7 meses y 13 días) para las muestras VRS+, sin diferencias significativas entre ambos grupos ( $p = 0,415$ ).

Casi el 60% de las muestras procedían de niños menores de 1 año: el 57,4% en las muestras totales y el 59,5% en las muestras VRS+. El número de muestras siguió siendo elevado en pacientes con 1 año de edad (el 31,5 y el 30,2% en todas y en las VRS+, respectivamente) y con 2 años (6,7 y 5,9%, respectivamente), decrece en los niños de 3 años y es muy poco relevante en los mayores de esta edad.

Las muestras VRS+ fueron diagnosticadas en el 78,5% de los pacientes mediante técnicas de detección rápida, en el 80,5%

**TABLA 1**

### Distribución de casos por edad

	Total de muestras analizadas	Muestras VRS+
Número de muestras	4.103	1.644
Edad, media (DE)	0,71 (2,068)	0,62 (1,228)
Distribución por edades (años), %		
0	57,35	59,52
1	31,47	30,20
2	6,71	5,91
3	2,23	1,97
4	1,12	1,09
5	0,18	0,22
6	0,18	0,22
7	0,37	0,44
17	0,18	0,22
40	0,18	0,22

DE: desviación estándar; VRS: virus respiratorio sincitial.

mediante cultivo celular y en el 21,6% mediante métodos moleculares. Los diferentes métodos empleados no fueron excluyentes entre sí.

Las tasas anuales para muestras con presencia de VRS confirmada muestran una fluctuación durante todo el periodo con picos cada 2-4 años y valores entre 17,7 y 44,9 casos por 100.000 habitantes-año (figura 1). Se observaron picos en 1994, 1996, 2000, 2002, 2005, 2008 y 2010. Las tasas de detección más elevadas se dieron en los años 2002 y 2003 (44,9 y 41,5 casos por 100.000 habitantes-año, respectivamente). Más recientemente, en 2008 y 2010, se observó un pico en las tasas (30,9 y 36,0 casos por 100.000 habitantes-año, respectivamente).

La distribución de las tasas anuales para el global de las muestras recibidas siguió un perfil semejante. En 2002 y 2003 se dieron las mayores tasas de demanda de análisis, con 79,9 muestras para analizar por 100.000 habitantes-año en 2002, alcanzándose el máximo de demanda en 2003, con 102,5 muestras para analizar por 100.000 habitantes-año, coincidiendo en parte con el incremento de infecciones por el VRS. La proporción de muestras VRS+ respecto a las totales enviadas fue del 41,4% (rango: 26,7-57,7), y los años en los que hubo una menor proporción de muestras VRS+ respecto al promedio global fueron 2004, 2006, 2009 y 2010.

De los 216 meses incluidos en el estudio, únicamente en 19 de ellos no se detectó VRS en las muestras remitidas (tabla 2), coincidiendo siempre con los meses de junio, julio y agosto. En 2 de los años no se detectó virus en junio, en 5 en julio y en 12 de los años en agosto. En 4 de los años no hubo detecciones de VRS en 2 meses consecutivos (julio y agosto), y

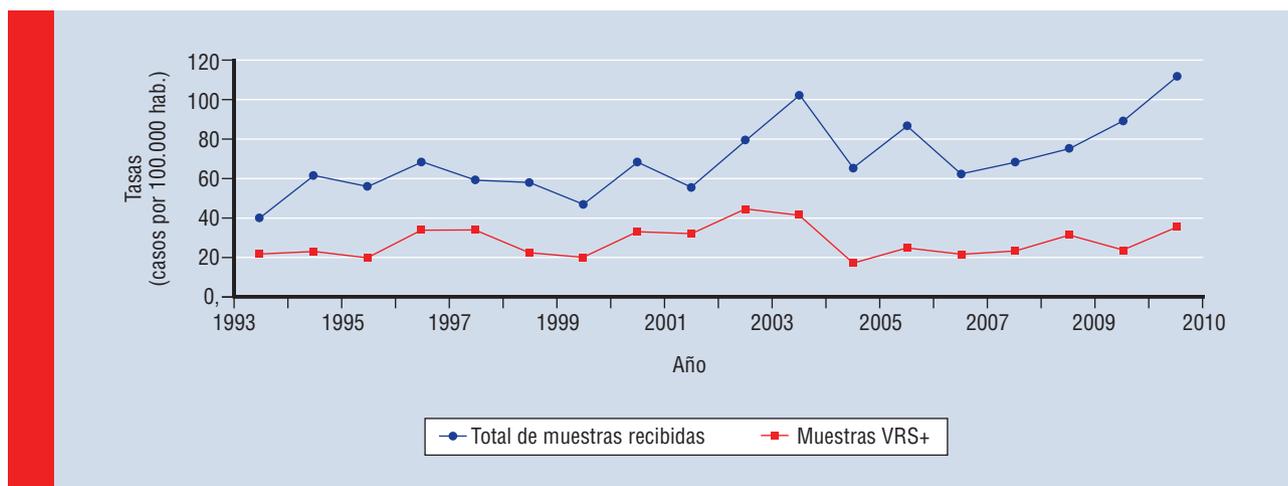


Figura 1. Tasa anual de demanda de análisis (1993-2010)

**TABLA 2**

**Distribución de casos VRS+ por mes y año**

	Año																	
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Enero	12	16	9	28	16	10	14	26	26	19	31	18	12	20	22	9	14	23
Febrero	16	8	15	15	20	6	6	21	18	28	11	12	8	7	13	10	9	15
Marzo	6	9	10	10	7	7	8	10	14	21	15	4	8	12	9	11	9	12
Abril	1	10	4	5	5	3	5	7	3	10	10	2	6	8	3	7	10	11
Mayo	1	7	5	6	6	3	4	4	7	6	7	1	4	2	3	2	2	2
Junio	1	3	1	6	5	5	0	3	4	2	8	0	3	1	1	1	2	1
Julio	0	1	0	4	3	1	3	3	1	1	3	0	1	0	1	1	1	0
Agosto	0	0	0	2	2	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	2	0
Septiembre	2	1	1	1	1	3	4	2	6	1	4	2	3	2	4	3	6	12
Octubre	4	5	8	10	19	4	8	12	6	6	10	4	6	3	6	6	7	14
Noviembre	6	5	1	7	8	7	4	4	3	18	10	5	8	6	6	20	6	20
Diciembre	17	7	8	12	13	21	8	13	14	30	26	10	23	13	12	36	14	19

VRS: virus respiratorio sincitial.

sólo en uno (2004) no se detectó ninguna muestra VRS+ durante los 3 meses consecutivos (junio-agosto).

La distribución mensual de los casos VRS+ por año se muestran en la tabla 2. Los meses con alto IE ( $>1,24$ ) se sitúan entre agosto y marzo (figura 2). El inicio de la epidemia anual (primer mes con  $IE > 1,24$ ) ocurrió en todos los años entre septiembre y octubre: en una tercera parte de los años en el mes de septiembre y en las dos terceras partes restantes en octubre. El final de la epidemia tuvo lugar entre enero y marzo (41,2, 41,2 y 17,6%, respectivamente). La duración media de la epidemia fue de 5 meses (rango: 4-6). En primavera y verano se dio la menor actividad viral. El primer mes con IE por debajo de 0,76

se dio en febrero en el 29,4% de los años estudiados, en marzo en el 11,8%, entre abril y mayo en el 58,8% restante de las ocasiones, y el último entre agosto y septiembre (55,6 y 44,4%, respectivamente).

La distribución mensual de casos de bronquiolitis debida al VRS en el periodo 1993-2010 se muestra en la figura 3. Para la aplicación del método cosinor se tuvieron en cuenta los casos confirmados. La bondad de ajuste se incrementó cuando el modelo se ajustó con 3 armónicos (12, 6 y 4 meses), pasando de un valor de  $R^2$  de 0,5677 para el modelo con un único armónico (12 meses) a un valor de  $R^2$  de 0,6049 para el modelo ajustado con 3 armónicos (12, 6 y 4 meses). En la tabla 3 se muestran los resultados obtenidos.

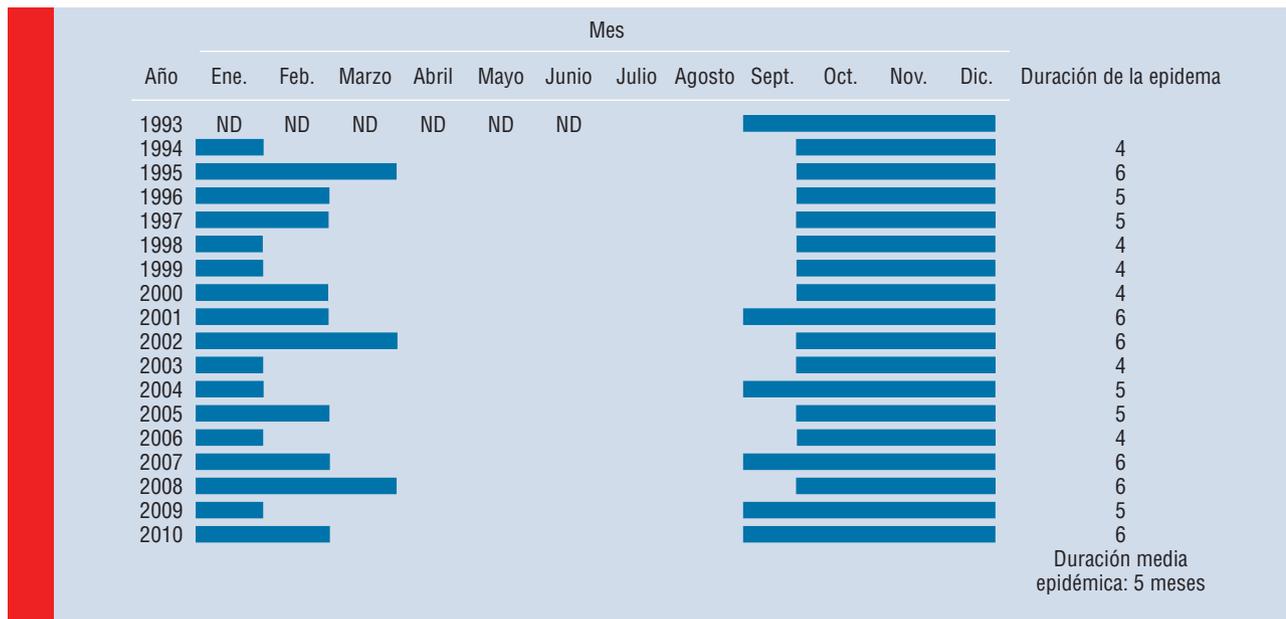


Figura 2. Relación de meses epidémicos (índice epidémico >1,24) en el periodo 1993-2010. ND: no hay datos

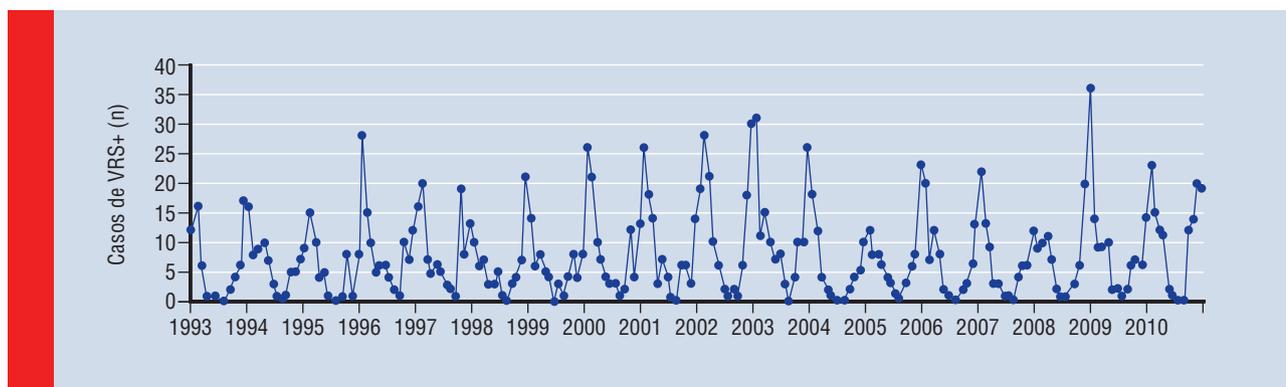


Figura 3. Evolución de los casos detectados de VRS entre enero de 1993 y diciembre de 2010

dos por este método. El máximo de la detección de casos en el área (acrofase) se dio en enero, y el mínimo (batifase) en julio, con una distribución unimodal, como se muestra en la figura 4.

### Discusión

El objetivo principal de este estudio es describir la tendencia y la estacionalidad del VRS, incluyendo datos actualizados en un área de salud. Esta serie, una de las más largas publicadas, incluye datos de 18 años consecutivos, desde 1993 a 2010, y permite obtener una visión general de los cambios en la tendencia y el impacto de la enfermedad en el área.

Los datos de edad documentados muestran un 89,7% de casos en pacientes menores de 2 años: el 59,5% en niños de 0-12

TABLA 3

Valores máximo (acrofase), mínimo (batifase) y amplitud de la distribución de los casos de VRS a lo largo del año, según el análisis cosinor

Acrofase Tiempo (IC del 95%)	Batifase Tiempo (IC del 95%)	Amplitud de los ciclos Casos (IC del 95%)	R <sup>2</sup>
		Armónico 12 m: 7,52 (8,696-6,356)	0,6049
12 m 30 d (12 m 10 d- 1 m 18 d)	7 m 18 d (6 m 21 d- 8 m 15 d)	Armónico 6 m: 1,66 (2,868-0,468)	
		Armónico 4 m: 0,97 (1,991-0,927)	

d: días; IC: intervalo de confianza; m: meses; VRS: virus respiratorio sincitial.

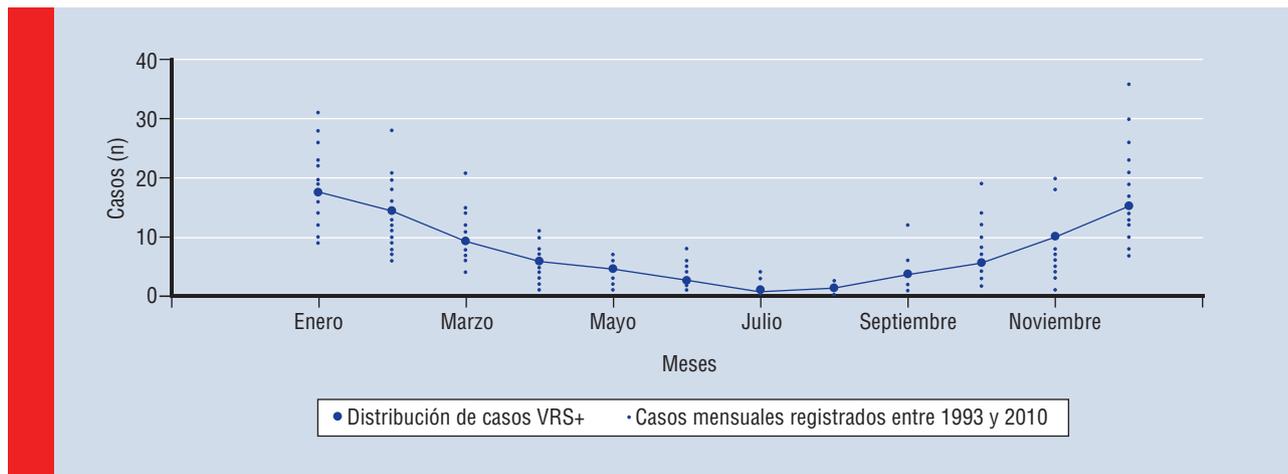


Figura 4. Distribución anual de las muestras VRS+ obtenida mediante el método cosinor ajustado con tres armónicos (12, 6 y 4 meses)

meses de edad y el 30,2% restante en niños de 1 año de edad. Esos resultados son similares a otros obtenidos en trabajos previos de menor duración, en los que se observa un claro impacto de la enfermedad en niños menores de 2 años<sup>4,15</sup>.

Otros estudios realizados en España ya han estudiado la distribución anual de los casos de VRS, describiendo una estacionalidad invernal, con acumulación de casos principalmente en diciembre y enero. Durante estos meses, el VRS se convierte en la causa más frecuente de hospitalización en niños. Igualmente, se observa una reducción de casos en primavera, se alcanzan mínimos en verano y vuelven a ascender en noviembre, con la bajada de las temperaturas<sup>4,15-20</sup>. Sin embargo, debido a las diferencias climatológicas en España, es interesante conocer la estacionalidad en las distintas áreas geográficas. A la vista de los resultados obtenidos, se puede concluir que en áreas climáticas afines a la estudiada, la circulación del VRS se produce durante todo el año, a diferencia de la circulación de otros virus respiratorios.

En las últimas décadas, diferentes estudios han descrito un aumento tanto en las tasas de hospitalización como en las visitas ambulatorias atribuibles a la bronquiolitis<sup>21-23</sup>; sin embargo, se desconocen aún todos los factores implicados en la variación anual de las tasas. Los resultados obtenidos en los 18 años de seguimiento mostraron cambios en la tendencia y fluctuaciones de la enfermedad cada 2-4 años, manteniéndose la mayor parte de los años entre los 20 y los 40 casos por 100.000 habitantes. Las tasas más elevadas se detectaron en 2002 y 2003, con valores máximos de 44,9 y 41,5 casos por 100.000 habitantes-año, respectivamente. Con posterioridad, se detectó otro pequeño pico en 2005, mientras que en 2008 y 2010 se dieron dos claros picos, con tasas de 30,9 y 35,7 casos por 100.000 habitantes-año, respectivamente. Es importante tener en cuenta que las tasas calculadas están basadas en la petición de análisis virológico, y que por tanto infraestiman las tasas en la comunidad. Los casos leves de bronquiolitis se

diagnostican normalmente en el ámbito ambulatorio mediante criterios clínicos y se tratan sin confirmación virológica, por lo que el número real de casos de bronquiolitis por VRS probablemente sea más elevado que el recogido en este estudio.

A pesar de que durante los meses de verano los datos muestran un descenso en el número de casos, se pueden detectar casos de bronquiolitis asociados al VRS en todos los meses del año, sin poder confirmar que exista una periodicidad que garantice la ausencia de casos de VRS durante junio, julio y agosto. El mes con mayor probabilidad de ausencia de casos fue agosto (en 12 de 18 años no hubo casos en dicho mes), seguido de julio (5/18) y junio (2/18), teniendo en cuenta que las muestras que llegan al hospital son sólo una fracción de los casos totales, e indican una circulación latente del virus durante el verano.

El IE mostró periodos epidémicos de 4-6 meses durante el año, con un descenso en la actividad viral desde abril-mayo a agosto-septiembre. El análisis cosinor confirmó ese dato, mostrando una distribución unimodal con un claro pico en enero (acrofase) y un valor mínimo (batifase) entre julio y agosto, con resultados similares a un estudio previo llevado a cabo en Castilla y León<sup>16</sup>.

No pudo establecerse si los años con periodos epidémicos mayores tienen, a su vez, condiciones meteorológicas u otros factores que fomenten un mayor distribución del virus. La relación entre la epidemiología del VRS y las condiciones meteorológicas se ha descrito en otros estudios; estas últimas incluyen la temperatura, la humedad relativa, las radiaciones UV-B y la nubosidad<sup>24-28</sup>. Un estudio recientemente publicado en España concluyó que las bajas temperaturas y las bajas humedades relativas estaban asociadas al incremento en el número de casos de VRS<sup>24</sup>. Estos factores pueden tener influencia en las variaciones de las tasas anuales. A pesar de la relevancia del clima expresada en algunos estudios, sólo se logra explicar el 17,3% de los casos gracias a la climatología y el 32,5% a la

semana de inicio, quedando el 50% de los factores restantes sin explicar<sup>26</sup>. El análisis presentado en este trabajo fue capaz de explicar hasta el 60,5% de la variación mensual, teniendo en cuenta exclusivamente las variables temporales, por lo que es probable que añadiendo a este modelo los datos climatológicos se pudiera alcanzar un porcentaje aún mayor. Sin embargo, es evidente que existen otros factores implicados que podrían explicar la dinámica de los casos circulantes durante el verano. En un estudio realizado en Canarias recientemente, a pesar de las diferencias climáticas en cuanto a temperatura y humedad, no hubo cambios en la distribución anual de casos, que se dieron entre octubre y febrero; sin embargo, se detectó un menor número de casos en 2008 con respecto al mismo mes de 2009, a diferencia de lo acontecido en nuestra región<sup>19</sup>.

Entre las limitaciones del estudio se pueden apuntar las derivadas de la utilización de muestras procesadas durante 18 años. Una serie temporal larga permite obtener una visión general de los cambios en las enfermedades; sin embargo, durante los últimos 18 años las técnicas de diagnóstico virológico han sufrido cambios que han podido repercutir en un aumento de la sensibilidad del test. Para superar esta limitación, se calculó el porcentaje de muestras confirmadas como VRS+ respecto al total de muestras procesadas, y la proporción de muestras detectadas como positivas fue similar durante todo el periodo. Un 41,4% fueron positivas, sin observar un patrón de aumento de este promedio tras la incorporación de la PCR y los *microarrays*. El porcentaje de muestras VRS+ fue menor durante los años en que la circulación de otros virus, como la gripe, estuvo sujeta a una vigilancia más intensa, por lo que la sospecha clínica pre-test durante esos años no era de infección por VRS.

En conclusión, los resultados de esta serie temporal sobre infecciones por VRS muestra cambios en la tendencia cada 2-4 años en las dos últimas décadas, mientras que la distribución mensual de los casos fue similar para los diferentes años, con la mayor demanda de diagnóstico en enero y la menor en julio. A pesar de ello, de forma similar a lo que ocurre con otros patógenos respiratorios, se pudieron aislar muestras de VRS durante todos los meses del año, lo que le convierte en un patógeno con una presencia continuada y asociado a una alta morbilidad y hospitalización en niños menores de 2 años de edad, por lo que es necesario mantener la vigilancia y la prevención de la enfermedad durante todo el año. ■

## Bibliografía

- Calvo C, Pozo F, García-García ML, Sánchez M, López-Valero M, Pérez-Brena P, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr*. 2010; 99: 883-887.
- Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet*. 1999; 354: 847-852.
- Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet*. 2006; 368: 312-322.
- Velasco L, Sobrino L, García M, Soler P. Vigilancia epidemiológica del virus respiratorio sincitial. *Sistema de Información Microbiológica*. España. Temporadas 2006-2007 y 2007-2008. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2009. Disponible en: [www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/informacion\\_microbiologica/BES\\_20062008.pdf](http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/informacion_microbiologica/BES_20062008.pdf)
- Meissner HC, Welliver RC, Chartrand SA, Law BJ, Weisman LE, Dorkin HL, et al. Immunoprophylaxis with palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, for prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: a consensus opinion. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18: 223-231.
- Carbonell-Estrany X, Quero J. Tasas de hospitalización por infección por virus respiratorio sincitial en prematuros nacidos en dos estaciones consecutivas. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20: 874-879.
- 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: 1.545-1.555.
- Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 1.501-1.507.
- Sorce LR. Respiratory syncytial virus: from primary care to critical care. *J Pediatr Health Care*. 2009; 23: 101-108.
- Greenough A, Cox S, Alexander J, Lenney W, Turnbull F, Burgess S, et al. Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child*. 2001; 85: 463-468.
- Greenough A, Alexander J, Burgess S, Bytham J, Chetcuti PA, Hagan J, et al. Health care utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child*. 2004; 89: 673-678.
- García CG, Bhoré R, Soriano-Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O, et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics*. 2010; 126: e1.453-e1.460.
- Selwyn BJ. The epidemiology of acute respiratory tract infection in young children: comparison of findings from several developing countries. *Coordinated Data Group of BOSTID Researchers. Rev Infect Dis*. 1990; 12: 870S-888S.
- Nelson W, Tong YL, Lee JK, Halberg F. Methods for cosinor-rhythmometry. *Chronobiologia*. 1979; 6: 305-323.
- Díez Domingo J, Ridao López M, Úbeda Sansano I, Ballester Sanz A. Incidencia y costes de la hospitalización por bronquiolitis y de las infecciones por virus respiratorio sincitial en la Comunidad Valenciana. Años 2001 y 2002. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65: 325-330.
- Alonso A, Andrés JM, Garmendia JR, Díez I, Gil JM, Ardura J. Bronchiolitis due to respiratory syncytial virus in hospitalized children: a study of seasonal rhythm. *Acta Paediatr*. 2007; 96: 731-735.
- Artiles-Campelo F, Pérez-González MC, Caballero-Hidalgo A, Pena-López MJ. Diagnóstico etiológico de las infecciones respiratorias agudas de origen vírico en un hospital pediátrico de Gran Canaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006; 24: 556-561.
- Cabrera Roca G, Domínguez Ortega F, Lafarga Capuz B, Calvo Rosales J. Estudio clínico-epidemiológico de la infección por virus respiratorio sincitial en el lactante. *An Esp Pediatr*. 1997; 46: 576-580.
- Castro B, Tenorio-Abreu A, Fuster-Jorge P, Hernández-Porto M, Montesinos I, Sierra A. Características epidemiológicas de las bronquiolitis causadas por el virus respiratorio sincitial y el metapneumovirus humano en pacientes pediátricos. *Acta Paediatr Esp*. 2011; 69: 156-158.
- Ordas J, Boga JA, Álvarez-Arguelles M, Villa L, Rodríguez-Dehli C, De Ona M, et al. Role of metapneumovirus in viral respiratory infections in young children. *J Clin Microbiol*. 2006; 44: 2.739-2.742.

21. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *J Pediatr*. 2000; 137: 865-870.
22. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Wu P, Dupont WD, Mitchel EF, et al. Increasing burden and risk factors for bronchiolitis-related medical visits in infants enrolled in a state health care insurance plan. *Pediatrics*. 2008; 122: 58-64.
23. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA*. 1999; 282: 1.440-1.446.
24. Lapena S, Robles MB, Castanon L, Martínez JP, Reguero S, Alonso MP, et al. Climatic factors and lower respiratory tract infection due to respiratory syncytial virus in hospitalised infants in northern Spain. *Eur J Epidemiol*. 2005; 20: 271-276.
25. Meerhoff TJ, Paget JW, Kimpen JL, Schellevis F. Variation of respiratory syncytial virus and the relation with meteorological factors in different winter seasons. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28: 860-866.
26. Noyola DE, Mandeville PB. Effect of climatological factors on respiratory syncytial virus epidemics. *Epidemiol Infect*. 2008; 136: 1.328-1.332.
27. Stensballe LG, Devasundaram JK, Simoes EA. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22: 21S-32S.
28. Yusuf S, Piedimonte G, Auais A, Demmler G, Krishnan S, Van Caesele P, et al. The relationship of meteorological conditions to the epidemic activity of respiratory syncytial virus. *Epidemiol Infect*. 2007; 135: 1.077-1.090.