

# Análisis de la dinámica poblacional de las infecciones respiratorias agudas pediátricas causadas por virus (2015-2016)

*Analysis of the population dynamics of pediatric acute respiratory infections caused by viruses (2015-2016)*

**Jordi Reina, Ester del Barrio, Carmen Morales, María Busquets, Cristina Norte**

*Unidad de Virología, Servicio de Microbiología.  
Facultad de Medicina Universitat Illes Balears. Hospital Universitario Son Espases.*

## Correspondencia

Jordi Reina  
Unidad de Virología, Servicio de Microbiología  
Hospital Universitario Son Espases  
Carretera de Valldemossa, 79. 07010 - Palma de Mallorca  
E-mail: jorge.reina@ssib.es

Recibido: 22 - I - 2018

Aceptado: 29 - III - 2018

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.33.02.42

## Resumen

**Introducción:** La dinámica poblacional establece de que forma los diferentes virus interactúan entre sí y como va modificándose esta relación del tiempo. Los virus muy estacionarios presentaran interacciones menos estables pero más acumuladas y por ello mas tendentes a afectar a un solo individuo. Es importante conocer el comportamiento complejo de las poblaciones víricas que determinan las infecciones respiratorias agudas (IRA) en la población general.

**Pacientes y método:** Se ha estudiado la etiología viral de todos los pacientes pediátricos (<15 años) que acudían a urgencias con sintomatología clínica compatible con una IRA durante el período comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2016. La detección viral se ha realizado mediante una técnica comercial de amplificación genómica molecular tipo RT-PCR en tiempo real. Se realiza una comparación de proporciones mediante el test de  $\chi^2$  con valor de significación  $p < 0.05$  para cada grupo.

**Resultados:** En este estudio se han analizado 10.642 muestras respiratorias (4.323 en 2015 y 6.319 en 2016) con una positividad global del 47% (42.2% en 2015 y 50.3% en 2016). El número de infecciones mixtas detectadas ha sido de 203 (11.2%) en 2015 y 344 (10.8%) en 2016; sumando conjuntamente 547 casos (10.9%). Se ha observado como el porcentaje de virus que se detectan en cada uno de los meses ha ido variando a lo largo del año, predominando en invierno. El porcentaje acumulado de infecciones mixtas ha variado con cada uno de los diferentes virus respiratorios, siendo sólo los rinovirus y adenovirus los detectados en todos los meses del año. En ningún mes se ha podido detectar la totalidad de los virus de forma simultánea. Además de las infecciones mixtas dobles (dos virus respiratorios) también se han detectado co-infecciones triples (tres virus simultáneos). El número de casos ha sido de 65 lo representan el 1.5% de todas las muestras positivas.

**Conclusiones:** Aunque todavía no ha podido demostrarse que las infecciones respiratorias víricas mixtas tengan un peor pronóstico evolutivo sobre el paciente, si parece evidente el carácter potenciador de las mismas sobre el parénquima pulmonar. Por todo ello se hace necesario estudiar y analizar periódicamente la dinámica poblacional de este tipo de virus para conocer las tendencias epidemiológicas de los mismos.

**Palabras clave:** Dinámica poblacional, virus respiratorios, epidemiología, infección respiratoria aguda, pediatría.

## Abstract

**Introduction:** Population dynamics establish how the different viruses interact with each other and how this time relationship changes. Very stationary viruses present less stable but more accumulated interactions and therefore tend to affect a single individual. It is important to know the complex behavior of viral populations that determine acute respiratory infections (ARI) in the general population.

**Patients and method:** The viral etiology of all pediatric patients (<15 years) who came to the emergency room with clinical symptoms compatible with an ARI during the period between January 2015 and December 2016 has been studied. Viral detection has been performed using a commercial technique of molecular genomic amplification type RT-PCR in real time.

**Results:** In this study 10,642 respiratory samples were analyzed (4,323 in 2015 and 6,319 in 2016) with an overall positivity of 47% (42.2% in 2015 and 50.3% in 2016). The number of mixed infections detected was 203 (11.2%) in 2015 and 344 (10.8%) in 2016; totaling 547 cases (10.9%). It has been observed how the percentage of virus detected in each of the months has been varying throughout the year, predominating in winter. The accumulated percentage of mixed infections has varied with each of the different respiratory viruses, with only rhinoviruses and adenoviruses being detected in all months of the year. In no month has it been possible to detect all the viruses simultaneously. In addition to dual mixed infections (two respiratory viruses), triple co-infections (three simultaneous viruses) have also been detected. The number of cases was 65, representing 1.5% of all positive samples.

**Conclusions:** Although it has not yet been demonstrated that mixed viral respiratory infections have a worse evolutionary prognosis on the patients, if the potentiating nature of the lung parenchyma seems evident. Therefore, it is necessary to study and periodically analyze the population dynamics of this type of virus to know the epidemiological trends of the same.

**Keywords:** Population dynamics, respiratory viruses, epidemiology, acute respiratory infection, pediatrics.

## Introducción

Las infecciones respiratorias agudas (IRAs) constituyen una de las patologías infecciosas que afectan con mayor frecuencia a la población en general. Las causas por virus pueden presentarse como brotes epidémicos durante los meses invernales, como el Virus Respiratorio Sincitial (VRS) o los virus gripales, o bien de forma continua a lo largo del año (adenovirus o rinovirus).<sup>1,2</sup>

Los virus implicados en las IRAs son múltiples y diversos, aunque la mayoría son virus con genoma de tipo ARN, existen dos excepciones (adenovirus y bocavirus) que poseen un genoma de tipo ADN. Esta característica genérica parece determinar un comportamiento epidemiológico algo distinto.<sup>1-3</sup>

La distribución etiológica de estos virus a lo largo del año determina porcentajes variables de incidencia y correlación entre ellos. Se postula la existencia de un porcentaje mínimo de IRAs de etiología viral que siempre existen en cualquier momento del año. Esta prevalencia varía en función de la edad, época del año y área geográfica considerada.<sup>1,2</sup>

Todos estos parámetros son esenciales para intentar conocer lo que se denomina dinámica poblacional y que analiza no sólo las infecciones víricas respiratorias aisladas o únicas, sino aquellas en las que están implicadas más de un virus (co-infecciones o infecciones mixtas).<sup>3,4</sup>

Es necesario conocer la totalidad de virus respiratorios que infectan a un individuo ya que la evolución y el pronóstico del proceso clínico va a depender de la dependencia, interdependencia o antagonismo de los virus detectados en un paciente.<sup>5,6</sup>

La dinámica poblacional establece de qué forma los diferentes virus respiratorios interactúan entre sí y como va modificándose esta relación a lo largo del año. Aquellos virus muy estacionarios presentarían interacciones menos estables pero más acumuladas y por ello más tendientes a afectar a un solo individuo. A medida que va disminuyendo la población viral circulante (meses calurosos) los virus implicados presentan mayor tendencia a infectar en solitario y a ser directamente los responsables del proceso respiratorio.<sup>1-3</sup>

A pesar de que todavía no se ha podido demostrar que las infecciones víricas respiratorias mixtas (más de un virus) presenten una mayor morbilidad y/o mortalidad que las causadas por un solo virus, sí parece evidente que la población viral infectante afecta patogénicamente en elementos celulares o fisiológicos distintos determinando un comportamiento biológico más amplió.<sup>7-9</sup>

Por todo ello nos ha parecido interesante conocer la dinámica poblacional y el comportamiento complejo de las poblaciones víricas que determinan las IRAs en la población general.

## Pacientes y métodos

A lo largo del período comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2016 se ha estudiado la etiología viral de todos los pacientes pediátricos (<15 años) que acudían a urgencias con sintomatología clínica compatible con una IRA.

Todas las muestras respiratorias (aspirado nasofaríngeo en menores de 3 años y frotis faríngeo en mayores de esta edad) fueron procesadas para la detección de los virus respiratorios.

La detección viral se ha realizado mediante una técnica de amplificación genómica molecular tipo RT-PCR en tiempo real comercial que permite la detección simultánea y diferencial de 16 virus respiratorios diferentes (Allplex Respiratory Panel; Seegen, Corea del Sur). Se ha considerado como positiva toda muestra que mostrara la presencia de algún virus respiratorio. Se ha considerado infección mixta si la muestra presentaba más de un virus distinto con criterio genómico de positividad.<sup>10</sup>

## Resultados

En este estudio se han analizado 10.642 muestras respiratorias (4.323 en 2015 y 6.319 en 2016) con una positividad global del 47% (42.2% en 2015 y 50.3% en 2016). El número de infecciones mixtas detectadas ha sido de 203 (11.2%) en 2015 y 344 (10.8%) en 2016, sumando conjuntamente 547 casos (10.9%).

En la **figura 1** se presenta el número de casos mixtos en cada uno de los meses del año en los dos años del estudio. Los meses de noviembre y diciembre en ambos años han presentado el mayor número de infecciones víricas mixtas. El número de casos en este período en 2015 fue de 121 (59.6%) y en 2016 de 123 (35.7%), representando globalmente este período bimensual el 44.6% de todas las infecciones mixtas.

Los porcentajes de detección de las infecciones mixtas en cada uno de los meses anuales se presentan en la **figura 2**. Porcentualmente los meses con un mayor número de casos en 2015 correspondieron a noviembre (26.3%) y diciembre (26.4%), aunque en 2016 el porcentaje mayor se detectó en diciembre (18.1%) seguido de junio (15.7%). En este último año los porcentajes de detección han estado casi siempre por encima de los observados en 2015, salvo los dos meses finales.

Se ha observado como el porcentaje de virus que se detectan en cada uno de los meses ha ido variando. Así la **figura 3** muestra el porcentaje de detección de cada virus en los 12 meses del año. Sólo el rinovirus y el adenovirus (12.5%) se han detectado en el 100% de los meses, es decir en todo el año (**Figura 4**). La mayoría (62.5%) de los virus se han detectado en el 60% de los

meses y sólo uno de ellos el virus parainfluenza tipo 2 lo ha sido en un único mes.

Al estudiar el número acumulado de virus respiratorios detectados en los dos últimos años (máximo 32/mes) se observa como el número más elevado se observa en el primer y último trimestre del año (**Figura 5**). En ningún mes se ha podido detectar la totalidad de los virus de forma simultánea. Los porcentajes de detección acumulados en cada uno de los meses se presentan en la **figura 6**. El pico de mayor incidencia corresponde a febrero (87.5%) y diciembre (84.3%), observándose una gráfica que confirma el predominio de estos virus en los meses más fríos y su descenso hasta cerca del 40% durante los meses de verano.

El porcentaje acumulado de infecciones mixtas ha variado con cada uno de los diferentes virus respiratorios. Así en la **figura 6** se presentan los porcentajes acumulados de co-infecciones de cada uno de los principales grupos víricos detectados. Sólo tres virus (bocavirus, adenovirus y enterovirus) han presentado un porcentaje de infecciones respiratorias mixtas por encima del 50%. El virus con menor tendencia a las infecciones mixtas ha sido el virus gripal tipo A y los virus parainfluenza, alcanzando tan solo el 15% de todas las IRAs en las que fueron detectados.

Además de las infecciones mixtas dobles (dos virus respiratorios) también se han detectado co-infecciones triples (tres virus simultáneos) (**Figura 7**). El número de casos ha sido de 65 lo representan el 1.5% de todas las muestras positivas. En la **figura 8** se presenta el número de casos detectados por cada virus respiratorio. Se comprueba como el rinovirus y adenovirus son los que han mostrado más casos de infecciones respiratorias triples. En la **figura 9** se exponen los porcentajes de participación de los principales grupos víricos en las infecciones víricas triples. Destaca que el primer grupo vírico en este tipo de IRAs son los virus parainfluenza.

## Discusión

La detección de infecciones víricas múltiples en un mismo paciente es intuitivamente no sorprendente y no inhabitual. Este hecho es frecuente en los pacientes inmunodeprimidos pero no tanto en las personas sanas.<sup>3,5,11</sup> El papel que biológicamente desempeña cada uno de los diferentes virus detectados en una muestra humana es relevante desde el punto de vista patogénico y patológico (3,5,6). Se ha descrito procesos víricos cooperativistas, simbióticos y potenciadores que modifican la respuesta inmunológica del huésped.<sup>12-14</sup>

Las IRAs son una entidad con una elevada frecuencia en la población general. Se calcula que entre el 10-30% de los menores de 15 años (población infantil) desarrollan este tipo de infección cada año. En el caso de los

adultos el porcentaje es algo menor oscilando entre el 5-15%, acumulándose en los meses invernales.<sup>11,15-17</sup>

Si además de ser las IRAs muy frecuentes, les añadimos que pueden estar ocasionadas como mínimo por unos 16 virus respiratorios, se produce el fenómeno biológico que facilita las infecciones mixtas y los procesos de interacción entre ellos; el estudio de la dinámica poblacional en este tipo de patología es extremadamente importante.<sup>10,11,18</sup>

En este estudio se confirma la elevada positividad, y por ello la rentabilidad de las muestras, detectada en las muestras respiratorias; casi la mitad (47%) de todas ellas dieron resultados de etiología viral. Este porcentaje coincide con otros estudios aunque varía en función de la época del año, la edad de los pacientes y la zona geográfica analizada.<sup>15-17</sup>

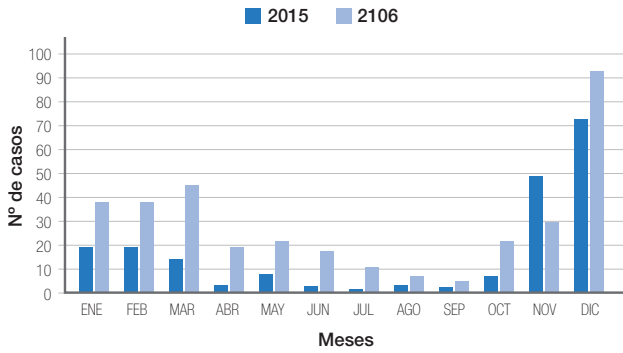
El porcentaje de co-infecciones o infecciones mixtas víricas ha alcanzado el 10% de todas ellas, valor un poco inferior al descrito en otros estudios, pero debe considerarse como valor medio, ya que dependiendo del virus, los porcentajes son muy superiores. Así Harada et al.<sup>9</sup> han comunicado un porcentaje global del 18% y Debiaggi et al.<sup>19</sup> del 22%, alcanzando valores de entre el 25-45% en virus como el rinovirus y el adenovirus.

En aquellos meses invernales en los que predominan y circulan la mayoría de virus respiratorios se ha detectado los porcentajes más elevados de infecciones mixtas; así entre noviembre y diciembre, coincidiendo con los brotes epidémicos del virus respiratorio sincitial (VRS) y el inicio de la gripe, se ha detectado un porcentaje global del 44.6%. En un meta-análisis epidemiológico realizado por Waner et al.<sup>3</sup> se confirma este valor e incluso puede superar el 55% en estudios asiáticos.

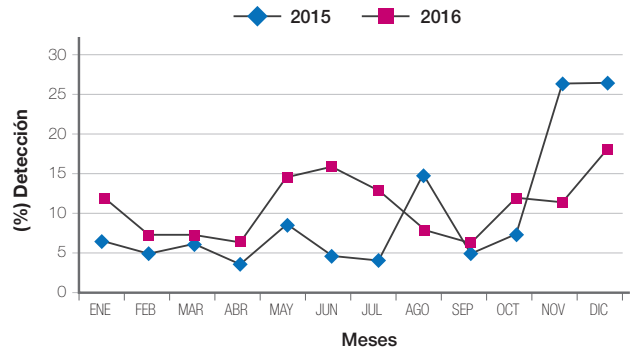
De los diferentes virus detectados sólo los rinovirus y los adenovirus se han presentado a lo largo de todos los meses del año; es por ello que a su vez sean uno de los que con mayor frecuencia se han detectado como co-infecciones respiratorias. El rinovirus es el principal virus detectado en las IRAs de cualquier grupo etario o patológico, por ello la valoración de su significado etiológico es compleja.<sup>15,20,21</sup> Al ser un virus comensal del tracto respiratorio superior, su presencia en muchas de esta zona anatómica podría considerarse como un contaminante, aunque varios estudios si valoran su poder neumotrópico y neumopatogénico cuando se detecta en muestras del tracto respiratorio inferior como el lavado broncoalveolar o los broncoaspirados.<sup>15,20</sup>

Desde el punto de vista epidemiológico el 62.5% de todos los virus respiratorios se pueden detectar en el 60% de todos los meses del año. Sólo el VRS y los virus gripales presentan un comportamiento mucho más restrictivo. A pesar de ello en ningún mes se ha podido detectar la totalidad de los virus estudiados. De acuerdo con

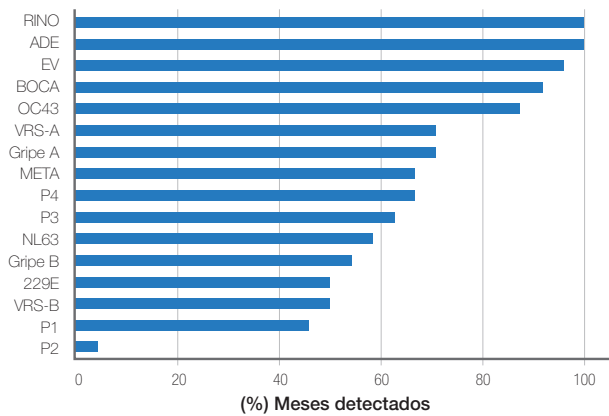
**Figura 1:** Casos de infecciones respiratorias víricas mixtas detectados en los dos años de estudio.



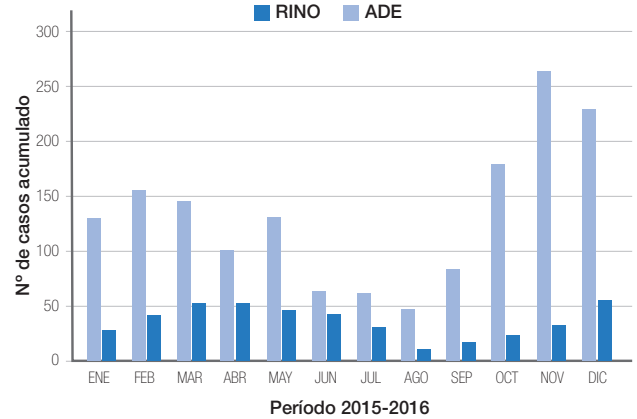
**Figura 2:** Porcentajes de infecciones respiratorias víricas mixtas detectados en los dos años de estudio.



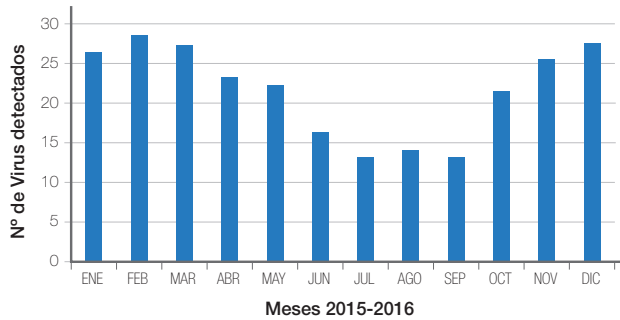
**Figura 3:** Porcentajes acumulados de detección de los diferentes virus respiratorios en los 12 meses de los años 2015 y 2016.



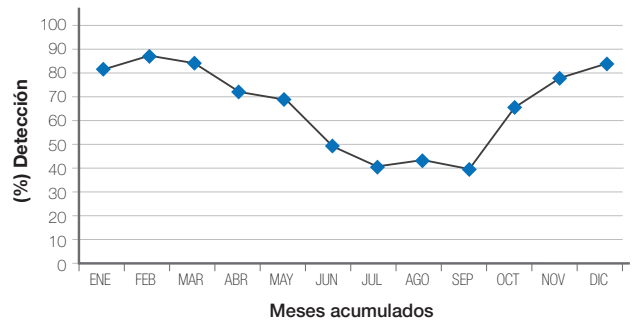
**Figura 4:** Distribución acumulada de los casos de IRA causados por el Rinovirus y el Adenovirus a lo largo de los meses.



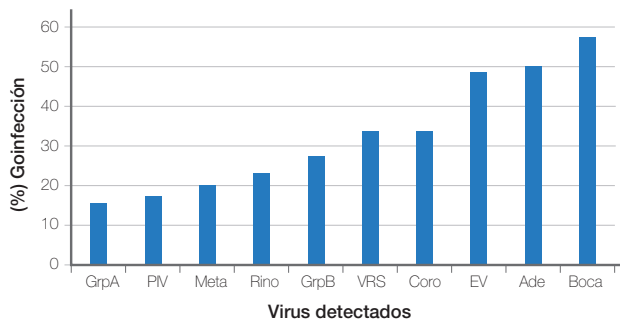
**Figura 5:** Número acumulado de virus respiratorios detectados en los dos años del estudio.



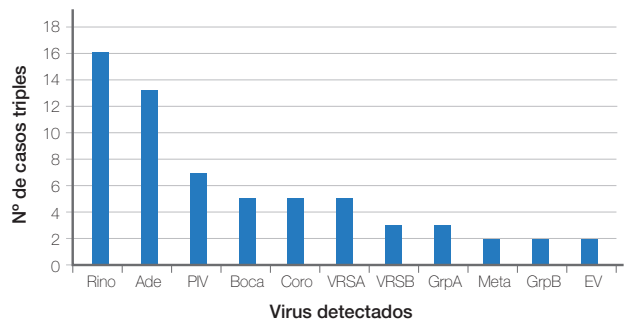
**Figura 6:** Porcentajes de detección viral acumulados detectados en los dos años de estudio.



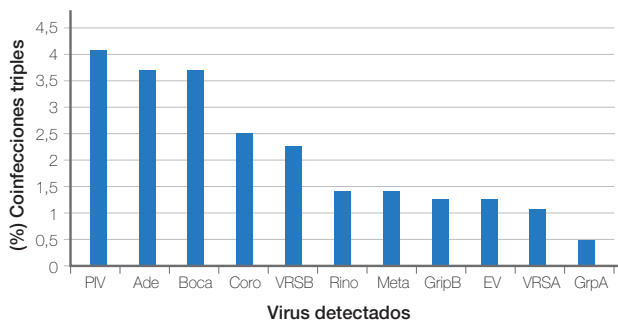
**Figura 7:** Porcentajes acumulados de coinfecciones (infecciones mixtas) detectados en cada uno de los grupos víricos (2015-2016).



**Figura 8:** Casos de infecciones víricas triples detectados en los dos años de estudio.



**Figura 9:** Porcentajes de detección de las infecciones víricas triples en cada uno de los virus detectados.



algunas hipótesis existiría un nicho ecológico de virus respiratorios que de forma dinámica y continua estarían variando dependiendo de las condiciones meteorológicas.<sup>2,3</sup> Cuando se introducen los virus estacionales (VRS y gripe) se produce un desplazamiento del resto de virus respiratorios; este hecho se constata con el dato de que estos virus pueden llegar a ser el 70% de los detectados en estos períodos invernales.<sup>12,13</sup>

A partir de la desaparición ecológica de estos virus, el resto se introduce de forma progresiva, gradual y competitiva en el nicho respiratorio de modo que el porcentaje de positividad en los casos de IRA no desciende por debajo del 25% a lo largo de todo el año. Este comportamiento dinámico y sustitutivo ha sido descrito en modelos animales y humanos y viene favorecido por procesos naturales de competitividad en el ecosistema del tracto respiratorio superior.<sup>2,3</sup>

Tal y como ya se ha mencionado hay algunos virus cuyo porcentaje de co-infección es superior al 50%; en nuestro estudio les ha correspondido al bocavirus, adenovirus y enterovirus, datos semejantes a los comunicados en estudios similares.<sup>9,22,23</sup> A pesar de la elevada prevalencia del virus gripal durante las epidemias estacio-

nales, ha sido junto al virus parainfluenza, los que han mostrado menor tendencia a co-infectar al ser humano. Los diferentes estudios sobre el comportamiento epidemiológico de los virus gripales ya habían demostrado este comportamiento de predominancia durante su circulación humana.<sup>11,16</sup>

Aunque las co-infecciones mixtas causadas por dos virus distintos ha sido lo predominante, también hemos podido detectar un 1.5% de infecciones respiratorias triples, es decir causadas por tres virus distintos y simultáneos. Existen varios estudios que aportan datos similares, de modo que se acepta que este tipo de infección se produce entre el 1-3%.<sup>3,12</sup> Los virus implicados en ellas pueden ser todos con mayor o menor frecuencia; la dinámica cooperante o potenciadora de este tipo de infección respiratoria no ha podido establecerse y aunque son más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos, su porcentaje en personas sanas no es despreciable.<sup>2,3,12</sup>

Aunque todavía no ha podido demostrarse que las infecciones respiratorias víricas mixtas tengan un peor pronóstico evolutivo sobre el paciente, si parece evidente el carácter potenciador de las mismas sobre el parénquima pulmonar.<sup>5,6,9</sup> Muchas de estas IRAs tan solo reflejan los estados de colonización o portabilidad previa del paciente; debe recordarse que los rinovirus son comensales habituales de las fosas nasales<sup>20</sup> y los adenovirus se mantienen de forma latente con fases reactivas en las adenoides humanas.<sup>12</sup> Por todo ello se hace necesario estudiar y analizar periódicamente la dinámica poblacional de este tipo de virus para conocer las tendencias epidemiológicas de los mismos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Ren L, Gonzalez R, Wang Z, Xiang Z, Wang Y, Zhu T et al. Prevalence of human respiratory viruses in adults with acute respiratory tract infections in Beijing, 2005-2007. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15:1146-53.
2. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infection in infants: causes, clinical symptoms, virology and immunology. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:74-98.
3. Waner JL. Mixed viral infections: detection and management. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7:143-51.
4. Sly PD, Jones CM. Viral co-detection in infants hospitalized with respiratory disease: it is important to detect?. *J Pediatr* 2011; 87:277-80.
5. Franz A, Adams O, Williams R. Correlation of viral load respiratory pathogens and co-infections with disease severity in children hospitalized for lower respiratory tract infections. *J Clin Virol* 2010; 48:239-45.
6. Martin ET, Kuypers J, Wald A. Multiple versus single virus respiratory infections: viral load and clinical disease severity in hospitalized patients. *Influenza Other Respi Viruses*. 2012; 6:71-7.
7. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:213-7.
8. Harada Y, Kinoshita F, Yoshida LM, Ninh LN, Suzuki M, Morimoto K et al. Does respiratory virus coinfection increase the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus?. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:441-5.
9. Calvo C, Garcia-Garcia ML, Blanco C, Vazquez MC, Frias ME, Perez-Breña P et al. Multiple simultaneous viral infections in infants with acute respiratory tract infections in Spain. *J Clin Virol* 2008; 268-72.
10. Kim HK, Oh SH, Yun KA, Sung H, Kim MN. Comparison of Anyplex II RV16 with the xTAG respiratory viral panel and Seeplex RV15 for detection of respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 2013; 51:1137-41.
11. Hilleman MR, Hamparian VV, Ketler A, Reilly CM, McClelland L, Cornfeld D et al. Acute respiratory illness among children and adults. Field study of contemporary importance of several viruses and appraisal of the literature. *JAMA* 1962; 180:445-53.
12. Paranhos-Baccala G, Komurian-Pradel F, Richard N, Vernet G, Lina B, Floret D et al. Mixed respiratory virus infections. *J Clin Virol* 2008; 43:407-10.
13. Canducci F, Debiaggi M, Sampaolo M. Two-year prospective study of single infections and co-infections by respiratory syncytial virus and viruses identified recently in infants with acute respiratory disease. *J Med Virol* 2008; 80:716-23.
14. Kouni S, Karakitsos P, Chranioti A, Theodoridou M, Chrossus G, Michos A. Evaluation of viral co-infections in hospitalized and non-hospitalized children with respiratory infections using microarrays. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19:772-7.
15. Lefkowitz LB, Jackson GG. Dual respiratory infection with parainfluenza and rhinovirus: pathogenesis of transmitted infection in volunteers. *Am Rev Respir Dis* 1966; 93:519-28.
16. Mathur US, Bentley DW, Hall CB. Concurrent respiratory syncytial virus and influenza A infections in the institutionalized elderly and chronically ill. *Ann Intern Med* 1980; 93:49-52.
17. Subbarao EK, Griffis KJ, Waner JL. Detection of multiple viral agents in nasopharyngeal specimens yielding respiratory syncytial virus (RSV). An assessment of diagnostic strategy and clinical significance. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1989; 12:327-32.
18. Aberle JH, Aberle SW, Pracher E, Hutter HO. Single versus dual respiratory virus infections in hospitalized infants: impact on clinical course of disease and interferon-gamma response. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:605-10.
19. Debiaggi M, Canducci F, Caresola ER, Clementi M. The role of infections and coinfections with newly identified and emerging respiratory viruses in children. *Virol J* 2012; 9:247.
20. Jacobs SE, Lamson DM, St. George K, Walsh TJ. Human rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26:135-61.
21. Brandt CD, Kim HW, Rodriguez WJ, Arrobio JO, Jeffries BC, Parrott RH. Simultaneous infections with different enteric and respiratory tract viruses. *J Clin Microbiol* 1986; 23:177-9.
22. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2009; 98:123-6.
23. Tristram DA, Miller RW, McMillan JA, Weiner LB. Simultaneous infection with respiratory syncytial virus and other respiratory pathogens. *Am J Dis Child* 1988; 142:834-6.