



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Infección por virus respiratorio sincitial en adultos: diferencias con la gripe



Oscar Losa-Martin^{a,b,*}, Alicia Frisuelos-García^a, Alberto Delgado-Iribarren^c, María Rosa Martín-deCabo^d, Oriol Martín-Segarra^c, Ana Vegas-Serrano^c, Rafael Hervás-Gómez^c, Leonor Moreno-Núñez^c, María Velasco-Arribas^{a,c} y Juan E. Losa-García^{a,c}

^a Facultad de Medicina, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España

^b Cirugía Plástica Estética y Reparadora, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

^d Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Pedro Laín Entralgo, Alcorcón, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de abril de 2022

Aceptado el 26 de julio de 2022

On-line el 20 de octubre de 2022

Palabras clave:

Virus respiratorio sincitial humano

Gripe humana

Adultos

Infección respiratoria

R E S U M E N

Introducción: El virus respiratorio sincitial (VRS) produce una enfermedad respiratoria aguda parecida a la gripe, aunque en adultos existen pocos datos que las comparen. La existencia de diferencias clínicas entre ambas infecciones podría conllevar implicaciones en su manejo.

Materiales y métodos: Estudio observacional de cohortes retrospectivo incluyendo 63 adultos con PCR positiva para VRS y 221 para gripe durante el invierno 2018-2019. Se contrastaron las características epidemiológicas, clínicas y desenlaces entre ambos grupos.

Resultados: En comparación con la gripe los pacientes VRS positivos asociaron mayor relación con neoplasia activa (OR = 2,9; IC 95%: 1,2-6,9), dependencia para las actividades básicas de la vida diaria (OR = 3,4; IC 95%: 1,4-8,2) e inmunosupresión por administración crónica de glucocorticoides (OR = 7,6; IC 95%: 1,6-36,1). Al diagnóstico era menos común la presencia de fiebre (OR = 0,3; IC 95%: 0,2-0,7) y más frecuente un nivel de proteína C reactiva ≥ 100 mg/l (OR = 2,1; IC 95%: 1,0-4,5). Desarrollaron coinfección bacteriana por *Staphylococcus aureus* en mayor proporción (OR = 8,3; IC 95%: 1,5-46,9) y presentaron una mayor necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (OR = 5,4; IC 95%: 1,4-19,2).

Conclusión: El VRS es una causa importante de enfermedad respiratoria en adultos durante la época de gripe. Afecta especialmente a pacientes vulnerables con enfermedades crónicas de base, y presenta una morbilidad clínica superior a la gripe. Por todo ello es necesaria la detección, prevención y tratamiento específicos del VRS con el objetivo de reducir el consumo de recursos sanitarios que supone la enfermedad por VRS en adultos.

© 2022 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Respiratory syncytial virus infection in adults: Differences with influenza

A B S T R A C T

Keywords:

Human respiratory syncytial virus

Human influenza

Adults

Respiratory infection

Introduction: Respiratory syncytial virus (RSV) causes an acute respiratory illness similar to influenza, although there are few data comparing both of them in adults. The existence of clinical differences between these two infections could have implications for their management.

Materials and methods: Retrospective observational cohort study including 63 adults with positive PCR for RSV and 221 for influenza during winter 2018–2019. Epidemiological, clinical characteristics and outcomes were contrasted between both groups.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: oscar.losa@telefonica.net (O. Losa-Martin).

Results: Compared to influenza, RSV-positive patients presented a higher association with active neoplasia (OR = 2.9; 95% CI: 1.2–6.9), dependence for basic activities of daily living (OR = 3.4; 95% CI: 1.4–8.2) and immunosuppression due to chronic glucocorticoid administration (OR = 7.6; 95% CI: 1.6–36.1). At diagnosis, fever was less common (OR = .3; 95% CI: .2–.7), and C-reactive protein level ≥ 100 mg/L was more frequent (OR = 2.1; 95% CI: 1.0–4.5). They developed bacterial co-infection by *Staphylococcus aureus* in a higher proportion (OR = 8.3; 95% CI: 1.5–46.9) and presented a greater need for admission to the intensive care unit (OR = 5.4; 95% CI: 1.4–19.2).

Conclusion: RSV is an important cause of respiratory illness in adults during the influenza season. It especially affects vulnerable patients with chronic underlying diseases, and has a higher clinical morbidity than influenza. For all these reasons, specific detection, prevention and treatment of RSV is necessary in order to reduce the consumption of health care resources due to RSV disease in adults.

© 2022 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El virus respiratorio sincitial (VRS), conocido por su capacidad para producir enfermedad respiratoria grave en niños y pacientes inmunocomprometidos, es un virus cuyo genoma está compuesto por una cadena simple de ARN de sentido negativo, que pertenece a la familia *Pneumoviridae*, dentro del género *Orthopneumovirus*¹. Suele circular en invierno y, globalmente, es la etiología más frecuente de infección respiratoria de vías bajas en la infancia, así como una causa importante de ingreso hospitalario en esa franja de edad². Por el contrario, su potencial patogénico en adultos es menos conocido.

Hasta hace unos años una gran parte de los ingresos hospitalarios que producía el VRS en adultos durante el invierno ha sido erróneamente atribuida al virus de la gripe. La difícil diferenciación clínica entre ambos cuadros virales^{3,4}, la baja sospecha diagnóstica entre los facultativos y la carencia de técnicas accesibles para la detección del VRS explicaban en gran medida dicha situación. Sin embargo, la reciente y progresiva incorporación de las técnicas moleculares al abanico de pruebas diagnósticas disponibles, ha permitido incrementar notoriamente el número de casos de VRS diagnosticados durante las epidemias anuales de gripe⁵. Surge así la necesidad de determinar el verdadero papel del VRS como etiología a descartar en los cuadros de infección respiratoria de vías bajas grave durante esta época del año.

El objetivo del presente estudio fue analizar y comparar las características clínico-epidemiológicas y la evolución entre los pacientes infectados por VRS y gripe durante la temporada de invierno 2018-2019 en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA).

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional de cohortes retrospectivo en el HUFA, analizando las muestras de pacientes adultos (≥ 18 años) con resultado positivo para VRS y/o gripe procesadas en el Laboratorio de microbiología del HUFA desde el 28 de noviembre de 2018 hasta el 24 de marzo de 2019. En los casos que presentaron 2 muestras positivas a lo largo de la temporada se optó por contabilizar únicamente la primera de ellas, bien para VRS o gripe, en la cohorte correspondiente. También se excluyeron del estudio aquellos casos coinfectados simultáneamente por ambos virus, así como los pacientes sin información suficiente en su historia clínica (HC). Finalmente, la muestra resultante de pacientes se agrupó en 2 cohortes independientes de VRS y gripe, con el propósito de realizar las posteriores comparaciones estadísticas. El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité ético de investigación del HUFA.

La técnica empleada para el diagnóstico microbiológico de las muestras del tracto respiratorio fue el test Cobas Liat® System para ácidos nucleicos (Influenza A/B & RSV), un ensayo multiplex

automatizado para reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, el cual permite una discriminación *in vitro* y en tiempo real (20 minutos) entre el ARN del virus de la gripe A, gripe B y VRS en muestras de pacientes con signos y síntomas de infección respiratoria aguda⁶.

Todos los datos fueron obtenidos a través de la HC electrónica del HUFA (plataforma Selene) y del sistema informático de historial médico de la Comunidad de Madrid (plataforma Horus). Partiendo del número de historia clínica de cada paciente incluido en el listado inicial facilitado por el Servicio de Microbiología del HUFA, la información del proceso clínico fue recogida en sentido prospectivo, desde el comienzo de los síntomas respiratorios del paciente hasta la fecha de alta hospitalaria o exitus.

Se recogieron las siguientes variables: características demográficas, obesidad (registrada como tal en la HC), tabaquismo, estado de vacunación (frente a la gripe en la campaña contemporánea al estudio y frente al neumococo en alguna ocasión), dependencia para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD), procedencia de la infección (comunitaria o nosocomial), comorbilidad basal según Índice de Charlson⁷, cardiopatía isquémica y no isquémica (valvulopatía, arritmias, miocardiopatía y otras), neoplasia, inmunosupresión (incluido tratamiento crónico con glucocorticoides sistémicos [≥ 5 mg/día durante ≥ 15 días]), síntomas y signos al diagnóstico, tratamiento empleado (broncodilatadores, corticoides inhalados y sistémicos y antibioterapia) y pruebas complementarias (radiografía de tórax, recuento leucocitario en sangre y nivel de proteína C reactiva [PCR] en sangre). Según el protocolo del HUFA en todos los pacientes ingresados con gripe confirmada estaba indicado el aislamiento por gotas durante el periodo infectivo y el tratamiento con oseltamivir, mientras que en los casos con VRS solo se pautaba el aislamiento por gotas en inmunodeprimidos.

Para valorar el desenlace hospitalario de los pacientes se tuvieron en cuenta: complicaciones (insuficiencia respiratoria [presión sanguínea de oxígeno < 60 mm Hg], coinfección respiratoria, neumonía, bacteriemia y sepsis), reagudización de enfermedades crónicas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], asma, insuficiencia cardíaca, arritmias, daño miocárdico agudo, isquemia cerebral, descompensación diabética, insuficiencia renal e insuficiencia hepática), uso de soporte respiratorio (ventilación mecánica invasiva [VMI] o no invasiva [VMNI]), ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI), estancia media hospitalaria y mortalidad.

El análisis estadístico del estudio se realizó con el programa SPSS Statistics (versión 25.0). La estadística descriptiva incluyó medias y desviaciones estándar para las variables continuas y frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Para evaluar la asociación entre datos categóricos se empleó la χ^2 de Pearson, así como la prueba exacta de Fisher si era apropiado, mientras que la prueba *t* de Student se utilizó para los datos continuos. Así mismo, se realizaron análisis de regresión logística multivariante para establecer qué factores se asociaron de forma independiente con la infección

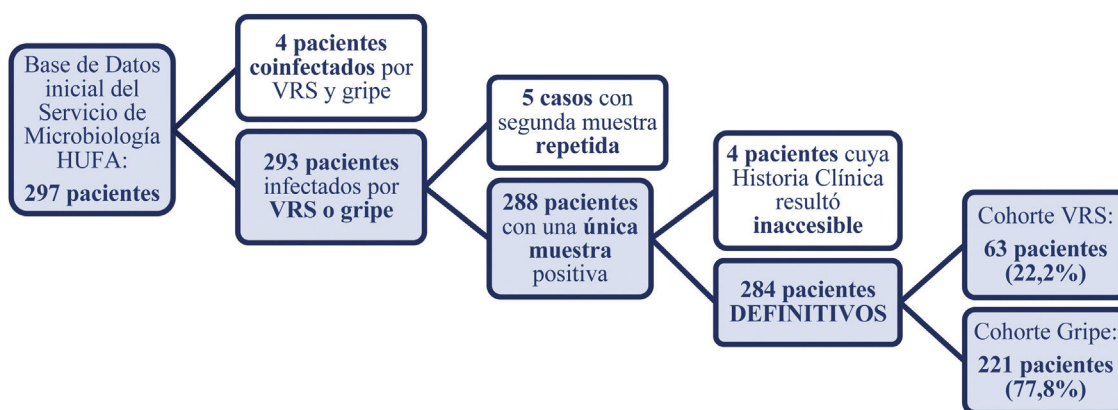


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en la comparación entre VRS y gripe.

por VRS. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

La inmensa mayoría de las muestras para análisis se recogieron del tracto respiratorio superior (99,3%), mientras que solo una minoría procedieron del tracto respiratorio inferior (0,7%). El proceso de selección de los pacientes según los criterios de inclusión del estudio queda reflejado en la [figura 1](#).

De los 284 pacientes estudiados, 164 fueron varones (57,7%), siendo la edad media de 71,57 años ($\pm 15,9$ años). Más de la mitad eran o habían sido fumadores, y un 21,1% eran obesos. En cuanto a las enfermedades de base cabe destacar que 52 de ellos (18,3%) padecían algún tipo de inmunosupresión, mientras que la comorbilidad media calculada según el Índice de Charlson fue de 2,46 puntos ($\pm 2,26$ puntos). El número de pacientes institucionalizados era de 29 (10,2%), y las tasas de vacunación reflejaron un 64,4% de cobertura para el neumococo y un 53,6% para la gripe ([tabla 1](#)).

La distribución temporal de ambos virus a lo largo del periodo en que transcurrió el estudio queda reflejada en la [figura 2](#). El pico de casos de VRS alcanzó su máximo en la tercera semana de enero de 2019, mientras que las muestras positivas para gripe lo hicieron durante los primeros días de febrero, cuando el número de casos por VRS ya había empezado a descender.

En general, los pacientes infectados por VRS y los infectados por gripe no presentaron diferencias relevantes en la distribución de la mayoría de características demográficas y antecedentes personales (edad, sexo, obesidad, tabaquismo, índice de Charlson y vacunación), como se recoge en la [tabla 1](#). Como excepciones únicamente fueron más frecuentes en el grupo VRS-positivo la prevalencia de institucionalización (15,9% vs. 8,6%; $p = 0,09$), cardiopatía no isquémica (44,4% vs. 33%; $p = 0,09$) e inmunosupresión (25,4% vs. 16,3%; $p = 0,09$). De manera significativa la dependencia para las ABVD (31,7% vs. 14%; $p = 0,001$) y el tratamiento crónico con corticoides sistémicos (9,5% vs. 3,2%; $p = 0,04$) también fueron más comunes en la infección por VRS. Aunque no se alcanzó significación, los casos de VRS tuvieron origen nosocomial con mucha menor frecuencia (4,8% vs. 9,5%; $p = 0,23$).

Las diferencias entre los síntomas y signos detectados en los pacientes a su llegada al hospital quedan incluidas en la [tabla 2](#). Comparando ambos grupos la fiebre fue significativamente menos común en los pacientes con VRS (36,5% vs. 52,9%; $p = 0,02$), como la diarrea (1,6% vs. 8,6%; $p = 0,09$) y las mialgias (6,5% vs. 13,1%; $p = 0,15$), que mostraron la misma tendencia. En contraste, los pacientes diagnosticados de enfermedad por VRS fueron más propensos a referir disnea (69,4% vs. 59,7%; $p = 0,16$) y presentaron una prevalencia significativamente mayor de roncus en la

auscultación pulmonar (49,2% vs. 32,9%; $p = 0,02$). Fueron estadísticamente representativos a favor del grupo VRS+ el mayor recuento de leucocitos en la primera analítica de sangre (10,2 vs. 8,43 $\times 10^3$ cél/ μ l; $p = 0,005$) y el número de días con clínica hasta el diagnóstico microbiológico (5,63 vs. 4,18 días; $p = 0,04$).

La necesidad de ingreso hospitalario fue semejante entre VRS y gripe (aproximadamente un 87%), siendo medicina interna el servicio de ingreso más frecuente. La cobertura terapéutica con oseltamivir en pacientes con gripe fue de un 84,2%, y se mantuvo bajo aislamiento por gotas a un 4,8% de los casos VRS+ y a un 81,9% de los casos con gripe. Tanto la duración media del tratamiento antibiótico (7,15 vs. 6,47 días; $p = 0,17$) como el uso de broncodilatadores (87,3% vs. 79,6%; $p = 0,16$) mostraron tendencia a ser mayores en pacientes con VRS.

En cuanto a la evolución y las complicaciones ([tabla 3](#)) es preciso señalar la diferencia entre las tasas de coinfección respiratoria observadas en ambas virosis, con un 19% para el VRS y un 10,4% para la gripe ($p = 0,06$), siendo significativo el distinto número de muestras con *Staphylococcus aureus* (6,3% vs. 1,4%; $p = 0,04$). Así mismo, hubo una mayor prevalencia de insuficiencia respiratoria y utilización de ventilación mecánica en los casos de VRS (53,2% vs. 43,2%; $p = 0,16$; 9,5% vs. 4,1%; $p = 0,11$; respectivamente). El ingreso en la UCI del HUFA fue mayor entre los pacientes VRS+ (9,5% vs. 3,2%; $p = 0,04$), aunque no se objetivaron diferencias significativas en estancia hospitalaria media y mortalidad.

Como se observa en el análisis multivariante de la [figura 3](#), la dependencia para las ABVD, la existencia de neoplasia, el uso previo de corticoides, la elevación de la PCR en sangre, la coinfección por *S. aureus* y el ingreso en UCI fueron al menos 2 veces más frecuentes en los pacientes con VRS. Por el contrario, la presencia de fiebre se asoció más a los pacientes con gripe.

Discusión

Aunque existe mucha bibliografía sobre la infección por VRS en la población pediátrica^{2,8}, en nuestro medio son pocos los estudios sobre el comportamiento de este virus en individuos adultos desde que Reina et al. publicaran los primeros datos^{9,10}. De esta forma, nuestro trabajo pretende ayudar a completar el conocimiento clínico existente sobre esta infección respiratoria aguda y resaltar su importante papel en la franja etaria por encima de los 18 años, donde hemos encontrado que aproximadamente uno de cada 5 test microbiológicos solicitados ante clínica gripal que requiere atención hospitalaria se deben al VRS en lugar de a la gripe. Aunque es cierto que estas 2 enfermedades presentan muchas similitudes^{11,12}, nuestros resultados demuestran que también existen algunas diferencias.

Tabla 1
Características epidemiológicas y situación basal de los pacientes del estudio y su comparación entre casos con gripe y con VRS

Característica (n ^a)	Total, n (%)	Gripe+, n (%)	VRS+, n (%)	Valor de p
Edad ≥ 75 años (284)	142 (50)	111 (50,2)	31 (49,2)	0,886
Sexo masculino (284)	164 (57,7)	129 (58,4%)	35 (55,6%)	0,690
Obesidad (284)	60 (21,1)	48 (21,7)	12 (19)	0,647
Fumador o exfumador (246)	132 (53,7)	103 (54,5)	29 (50,9)	0,631
Vacunación neumococo (278)	179 (64,4)	138 (63,6)	41 (67,2)	0,602
Vacunación gripe (278)	149 (53,6)	114 (52,5)	35 (57,4)	0,503
Institucionalizado (284)	29 (10,2)	19 (8,6)	10 (15,9)	0,092
Dependencia para ABVD (284)	51 (18,0)	31 (14)	20 (31,7)	0,001
Infección nosocomial (284)	24 (8,5)	21 (9,5)	3 (4,8)	0,233
Índice de Charlson ≥ 3 (284)	109 (38,4)	85 (38,5)	24 (38,1)	0,958
Cardiopatía no isquémica (284)	101 (35,6)	73 (33)	28 (44,4)	0,095
Asma (284)	27 (9,5)	22 (10)	5 (7,9)	0,630
EPOC (284)	59 (20,8)	46 (20,8)	13 (20,6)	0,975
Enfermedad renal (284)	59 (20,8)	46 (20,8)	13 (20,6)	0,975
Infección por VIH (284)	7 (2,5)	6 (2,7)	1 (1,6)	1,000
Neoplasia (284)	47 (16,5)	35 (15,8)	12 (19)	0,545
Inmunosupresión (284)	52 (18,3)	36 (16,3)	16 (25,4)	0,099
Uso de corticoides sistémicos	13 (4,6)	7 (3,2)	6 (9,5)	0,044
Otros inmunosupresores	11 (3,9)	9 (4,1)	2 (3,2)	1,000
Quimioterapia	19 (6,7)	14 (6,3)	5 (7,9)	0,581
Trasplante órgano sólido	1 (0,4)	0 (0)	1 (1,6)	0,222
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	2 (0,7)	2 (0,9)	0 (0)	1,000
Inmunodeficiencia	3 (1,1)	2 (0,9)	1 (1,6)	0,530
Citopenia por neoplasia hematológica	3 (1,1)	2 (0,9)	1 (1,6)	0,530

ABVD: actividades básicas de la vida diaria; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^a Número de pacientes en los que fue posible obtener el resultado de esta variable.

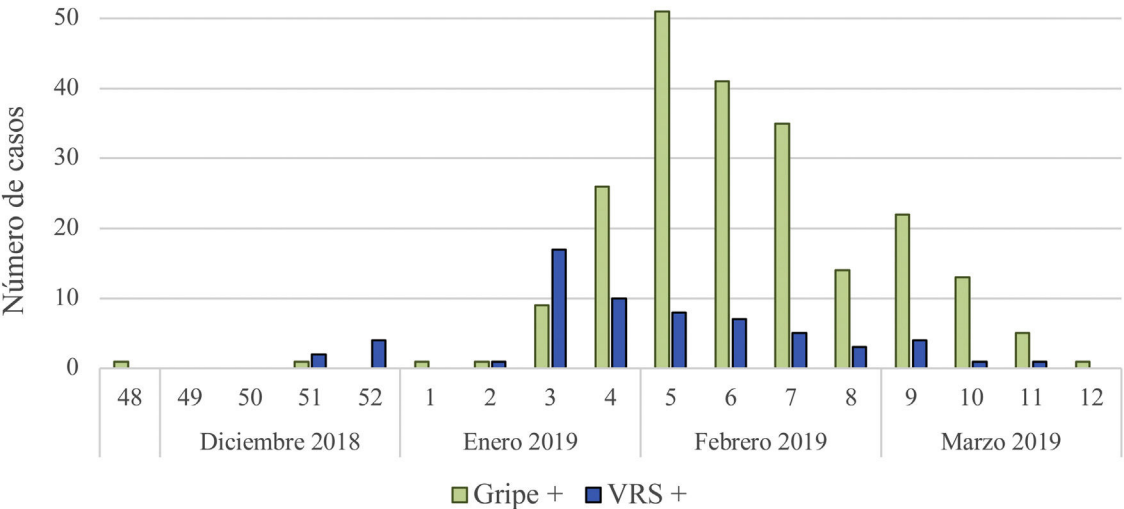


Figura 2. Distribución cronológica semanal de los casos positivos para VRS y gripe.

En primer lugar, observamos que el VRS es un virus que circula preferentemente en los meses de invierno, aunque con una anticipación de 2 semanas en su onda epidemiológica con respecto a la de la gripe, resultado en concordancia con otros estudios¹³. Si bien es verdad que no se objetivaron diferencias relevantes entre las características basales de los pacientes pertenecientes a ambas cohortes, el VRS afectó predominantemente a aquellos con cardiopatía no isquémica¹⁴ e inmunosupresión. Merece mención especial la asociación encontrada entre la infección por VRS y la inmunodepresión iatrogénica por administración crónica de corticoides. Por otro lado, destaca la mayor condición de vulnerabilidad y fragilidad que se observó en la cohorte afectada por VRS, con mayor número de pacientes oncológicos¹⁵ y personas dependientes para las ABVD, quizá en relación con el origen de sus infecciones, más frecuentes desde instituciones cerradas (residencias, hospitales de media-larga estancia y prisiones).

La proporción de tratamiento con oseltamivir y aislamiento por gotas alcanzadas entre los pacientes con gripe fueron

satisfactorias. Sin embargo, a pesar de que estas medidas de aislamiento se practicaron mayoritariamente en los afectados por gripe, el porcentaje de infecciones nosocomiales encontradas en este grupo casi duplicó a la de los casos VRS+. Aunque existen pocos datos en la literatura a este respecto, este resultado podría indicar una mayor transmisibilidad del virus de la gripe en comparación con el VRS, o que el diagnóstico de este último se produjese en una fase más evolucionada y menos contagiosa de la enfermedad, ya que la detección microbiológica del VRS desde el inicio de la clínica presentó de media un retraso mayor que el de la gripe. Esto a su vez podría tener relación con la falta de síntomas y/o signos de gravedad, como la fiebre, al inicio de la enfermedad respiratoria por VRS.

En conformidad con estudios anteriores¹⁶ los pacientes diagnosticados con VRS fueron más propensos a desarrollar leucocitosis y cifras elevadas de reactantes de fase aguda en sangre como la PCR. Estos resultados analíticos podrían ser explicados por la sobreinfección bacteriana, detectada mayoritariamente en las muestras de

Tabla 2
Manifestaciones clínicas y pruebas complementarias de los pacientes del estudio y su comparación entre casos con gripe y con VRS

Clínica o prueba complementaria (n ^a)	Total, n (%)	Gripe+, n (%)	VRS+, n (%)	valor de p
Rinorrea (283)	52 (18,4)	42 (19)	10 (16,1)	0,605
Congestión nasal (283)	36 (12,7)	30 (13,6)	6 (9,7)	0,416
Conjuntivitis (283)	1 (0,4)	1 (0,5)	0 (0)	1,000
Odinofagia (283)	26 (9,2)	22 (10)	4 (6,5)	0,399
Disnea (283)	175 (61,8)	132 (59,7)	43 (69,4)	0,168
Tos (283)	244 (86,2)	191 (86,4)	53 (85,5)	0,849
Expectoración (283)	159 (56,2)	125 (56,6)	34 (54,8)	0,809
Hemoptisis (283)	4 (1,4)	3 (1,4)	1 (1,6)	1,000
Mialgias (283)	33 (11,7)	29 (13,1)	4 (6,5)	0,148
Altralgias (283)	15 (5,3)	12 (5,4)	3 (4,8)	1,000
Astenia (283)	53 (18,7)	44 (19,9)	9 (14,5)	0,336
Cefalea (283)	17 (6)	13 (5,9)	4 (6,5)	0,771
Hiporexia (283)	14 (4,9)	10 (4,5)	4 (6,5)	0,515
Náuseas/vómitos (283)	18 (6,4)	14 (6,3)	4 (6,5)	1,000
Diarrea (283)	20 (7,1)	19 (8,6)	1 (1,6)	0,088
Fiebre (284)	140 (49,3)	117 (52,9)	23 (36,5)	0,021
Taquipnea (270)	96 (35,6)	77 (36,5)	19 (32,2)	0,543
Disminución nivel de conciencia (282)	9 (3,2)	6 (2,7)	3 (4,8)	0,423
Sibilancias (277)	100 (36,1)	78 (36,1)	22 (36,1)	0,995
Roncus (277)	101 (36,5)	71 (32,9)	30 (49,2)	0,019
Hipoventilación (277)	85 (30,7)	63 (31,9)	16 (26,2)	0,393
Crepitantes (277)	77 (27,8)	61 (28,2)	16 (26,2)	0,757
Saturación de oxígeno ≤ 85% (251)	54 (19)	41 (18,6)	13 (20,6)	0,710
Leucocitosis ≥ 11.000 cél/μl (284)	71 (25)	45 (20,4)	26 (41,3)	0,001
Proteína C reactiva ≥ 100 mg/l (284)	103 (36,3)	75 (33,9)	28 (44,4)	0,126
Petición de radiografía de tórax (284)	276 (97,2)	216 (97,7)	60 (95,2)	0,382
Infiltrados en radiografía de tórax (284)	63 (22,2)	48 (21,7)	15 (23,8)	0,725
Clínica durante ≥ 7 días hasta diagnóstico microbiológico por PCR (284)	52 (18,3)	34 (15,4)	18 (28,6)	0,017

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

^a Número de pacientes en los que fue posible obtener el resultado de esta variable.

Tabla 3
Tratamiento, complicaciones y evolución de los pacientes del estudio y su comparación entre casos con gripe y con VRS

Tratamiento o complicación (n ^a)	Total, n (%)	Gripe+, n (%)	VRS+, n (%)	valor de p
Ingreso hospitalario (284)	247 (87)	192 (86,9)	55 (87,3)	0,930
Tratamiento con antibióticos (275)	244 (88,7)	185 (86,9)	59 (95,2)	0,069
Tratamiento con broncodilatadores (284)	231 (81,3)	176 (79,6)	55 (87,3)	0,168
Tratamiento con corticoides inhalados (284)	145 (51,1)	112 (50,7)	33 (52,4)	0,812
Tratamiento con corticoides sistémicos (284)	171 (60,2)	134 (60,6)	37 (58,7)	0,785
Coinfección respiratoria (284)	35 (12,3)	23 (10,4)	12 (19)	0,066
<i>Staphylococcus aureus</i>	7 (2,5)	3 (1,4)	4 (6,3)	0,045
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 (3,5)	6 (2,7)	4 (6,3)	0,236
<i>Haemophilus influenzae</i>	10 (3,5)	6 (2,7)	4 (6,3)	0,236
Neumonía (283)	62 (21,9)	46 (20,8)	16 (25,8)	0,401
Insuficiencia respiratoria (282)	128 (45,4)	95 (43,2)	33 (53,2)	0,161
Reagudización EPOC (284)	57 (20,1)	45 (20,4)	12 (19)	0,818
Reagudización asmática (284)	25 (8,8)	20 (9)	5 (7,9)	0,783
Insuficiencia cardíaca (284)	51 (18)	37 (16,7)	14 (22,2)	0,317
Daño miocárdico agudo (284)	12 (4,2)	11 (5)	1 (1,6)	0,475
Arritmia (284)	23 (8,1)	20 (9)	3 (4,8)	0,271
Descompensación diabética (284)	26 (9,2)	17 (7,7)	9 (14,3)	0,109
Deterioro de la función renal (284)	49 (17,3)	38 (17,2)	11 (17,5)	0,961
Insuficiencia hepática (284)	3 (1,1)	2 (0,9)	1 (1,6)	0,530
Ictus (284)	2 (0,7)	2 (0,9)	0 (0)	1,000
Ingreso en UCI (284)	13 (4,6)	7 (3,2)	6 (9,5)	0,044
Necesidad de VMNI o VMI (284)	15 (5,3)	9 (4,1)	6 (9,5)	0,109
Estancia ≥ 7 días (284)	99 (34,9)	74 (33,5)	25 (39,7)	0,362
Exitus (284)	14 (4,9)	13 (5,9)	1 (1,6)	0,318

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; UCI: unidad de cuidados intensivos; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; VMI: ventilación mecánica invasiva.

^a Número de pacientes en los que fue posible recoger esta variable.

esputo de los pacientes VRS+, en especial para *S. aureus*, lo cual es un hallazgo novedoso con respecto a otros artículos publicados^{16,17}. A destacar también, en posible relación con lo previo, la relevante proporción de roncus pulmonares auscultados y la alta prescripción de antibioterapia (95,2%) en el VRS, esta sí observada ya en trabajos previos^{16,17}. Sin embargo, no se corresponde en este sentido la ya referida falta de fiebre entre los casos VRS+, no esperable dada la superior respuesta inflamatoria que parecen desarrollar. En cualquier caso, en referencia a la pauta de antibióticos estaríamos

ante un claro escenario de inadecuado uso de los mismos¹⁸, puesto que solo una cuarta parte de los pacientes VRS+ presentaron finalmente diagnóstico de neumonía y únicamente un 20% coinfección bacteriana.

En comparación con la gripe, la infección VRS cursó con mayor prevalencia de broncoespasmo, y consecuentemente mayor utilización de broncodilatadores, pero a diferencia de otros artículos, no se han encontrado mayores tasas de reagudización de EPOC y asma^{12,14}. Además, poniendo en evidencia la trascendencia del

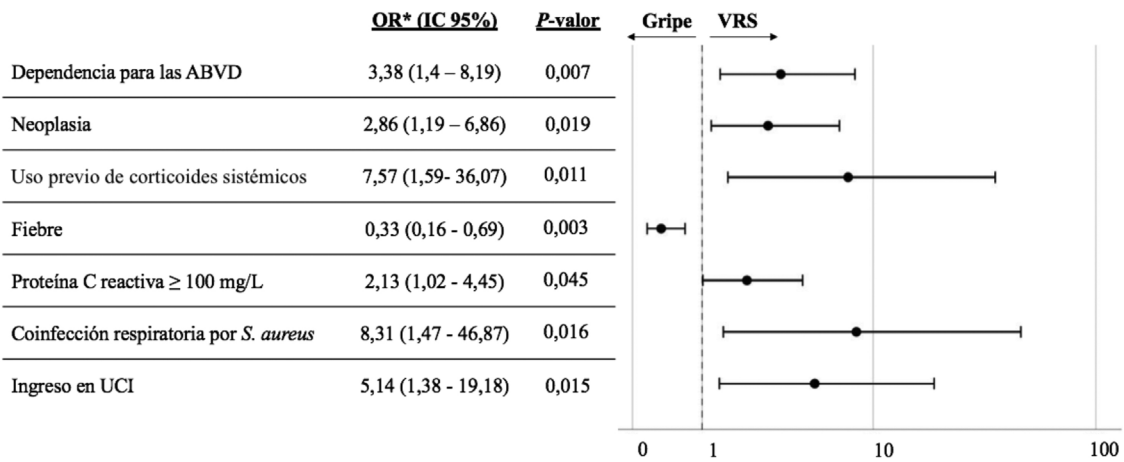


Figura 3. Factores asociados de forma independiente con la infección por VRS, en comparación con la gripe, en un modelo de regresión logística multivariante. Odds ratio ajustada por sexo, edad, vacunación, comorbilidades, tratamiento y complicaciones. ABVD: actividades básicas de la vida diaria; UCI: unidad de cuidados intensivos.

VRS como causa de morbilidad, han sido interesantes los hallazgos de una mayor presencia de insuficiencia respiratoria y una mayor utilización de la UCI por los pacientes VRS+, con un porcentaje de empleo de soporte respiratorio que duplicó al de la gripe. La estancia hospitalaria media, aunque ligeramente superior para el VRS, se mostró estadísticamente similar en la gripe, de forma parecida a investigaciones previas^{12,19}. Sin embargo, la mortalidad a corto plazo resultó ser más elevada en la gripe, a pesar de tampoco ser significativa en el análisis estadístico. Esto último sí contrasta con las publicaciones que han logrado demostrar una mortalidad a largo plazo mayor en los pacientes infectados por VRS^{14,20}.

Excepto la diferente prevalencia de fiebre encontrada al diagnóstico, los datos obtenidos acerca de la clínica de los pacientes parecen corroborar que las posibilidades reales de distinguir el cuadro que producen ambos virus son limitadas^{3,4}. Por esta razón, parece imprescindible la utilización de las nuevas técnicas moleculares para la confirmación del diagnóstico viral⁵, ya que permitirá su detección más temprana y un manejo terapéutico más específico de cada infección. Mientras que para la gripe tenemos antivirales como oseltamivir, en el caso del VRS queda aludida la necesidad de mayor investigación acerca de nuevas dianas terapéuticas^{1,21} y vacunas, destacando estudios recientes sobre el diseño de formulaciones que ofrecen inmunización cruzada frente a ambos virus²². En cualquier caso, la mera concienciación sobre el VRS como agente causal de una parte considerable de los cuadros respiratorios graves que se producen en invierno tendrá igualmente efectos beneficiosos, como la reducción del uso indiscriminado de antibióticos frente a las infecciones virales.

En cuanto a las limitaciones de este proyecto encontramos, en primer lugar, la derivada de tratarse de un estudio retrospectivo, en el que la recogida de variables puede no ser completa y resulta más difícil controlar factores de confusión. En segundo lugar, el decalaje en la curva epidemiológica de la gripe con respecto al VRS probablemente haya incurrido en una infraestimación de la casuística real de este último a lo largo de la temporada. Esto se debe a que la petición de test para diagnóstico viral múltiple en el HUCA se basa fundamentalmente en el patrón de circulación de la gripe y su sospecha clínica por los profesionales sanitarios. En tercer lugar, señalar el pequeño tamaño muestral que limita la extracción de conclusiones extrapolables a la población general, puesto que el estudio recogió datos de una única estación invernal, y a partir de los pacientes del hospital de una localidad concreta. En contraposición, la principal fortaleza de nuestro estudio es el elevado número de variables epidemiológicas, clínicas y de evolución que se han analizado, lo que le convierte en una de las series más exhaustivas de infección por VRS

en adultos comunicadas hasta este momento. Otro punto destacable sería el hecho de haber empleado una cohorte de pacientes con infección confirmada, es decir, seleccionados únicamente debido a su resultado positivo en la prueba diagnóstica, lo cual permitió registrar y comparar un amplio rango de formas de gravedad clínica, tanto para el VRS como para la gripe. Como última observación hay que tener en cuenta que este estudio se realizó de manera previa al inicio de la pandemia de la COVID-19 por SARS-CoV-2, por lo que se desconoce cuál puede ser el comportamiento de estos 3 virus en el periodo pospandémico.

Conclusiones

En conclusión este trabajo, además de corroborar la carga de morbimortalidad que produce la gripe cada año, demuestra que efectivamente el VRS es una causa importante de enfermedad respiratoria durante el invierno, con gran impacto en los adultos más vulnerables, en los pacientes oncológicos y en aquellos con tratamiento crónico corticoideo. En comparación con la gripe la infección por el VRS también se asoció a una mayor respuesta inflamatoria y coinfección bacteriana por *S. aureus*. Estos datos, sumados al potencial de este virus para llevar a los pacientes a situaciones de considerable riesgo vital, como es el ingreso en UCI, ponen de manifiesto la relevancia del conocimiento del VRS como entidad diagnóstica entre los facultativos que deberán manejarlo a medida que nuevas alternativas preventivas y terapéuticas vayan siendo desarrolladas.

Financiación

Los autores declaran que este estudio no ha estado sujeto a ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Nam HH, Ison MG. Respiratory syncytial virus infection in adults. *BMJ*. 2019;366:15021.
2. 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;375:1545–55.

3. Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR. Is clinical recognition of respiratory syncytial virus infection in hospitalized elderly and high-risk adults possible? *J Infect Dis*. 2007;195:1046–51.
4. Zambon MC, Stockton JD, Clewley JP, Fleming DM. Contribution of influenza and respiratory syncytial virus to community cases of influenza-like illness: An observational study. *Lancet*. 2001;358:1410–6.
5. Rahamat-Langendoen J, Groenewoud H, Kuijpers J, Melchers WJG, van der Wilt GJ. Impact of molecular point-of-care testing on clinical management and in-hospital costs of patients suspected of influenza or RSV infection: A modeling study. *J Med Virol*. 2019;91:1408–14.
6. Gibson J, Schechter-Perkins EM, Mitchell P, Mace S, Tian Y, Williams K, et al. Multi-center evaluation of the cobas[®] Liat[®] Influenza A/B & RSV assay for rapid point of care diagnosis. *J Clin Virol*. 2017;95:5–9.
7. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
8. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360:588–98.
9. Reina J, López C. Respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in the adult population: Description of 16 cases. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:163–6.
10. Reina J, del Barrio E, Murillas J. Annual epidemics of acute respiratory infection caused by respiratory syncytial virus in adults. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2018;218:502–3.
11. Topoulos S, Giesa C, Gattermann S, Fussen R, Lemmen S, Ewig S. Analysis of acute respiratory infections due to influenza virus A B and RSV during an influenza epidemic 2018. *Infection*. 2019;47:425–33.
12. Lee N, Lui GC, Wong KT, Li TC, Tse EC, Chan JY, et al. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1069–77.
13. Míguez A, Iftimi A, Montes F. Temporal association between the influenza virus and respiratory syncytial virus (RSV): RSV as a predictor of seasonal influenza. *Epidemiol Infect*. 2016;144:2621–32.
14. Ackerson B, Tseng HF, Sy LS, Solano Z, Slezak J, Luo Y, et al. Severe morbidity and mortality associated with respiratory syncytial virus versus influenza infection in hospitalized older adults. *Clin Infect Dis*. 2019;69:197–203.
15. Loubet P, Lenzi N, Valette M, Foulongne V, Krivine A, Houhou N, et al. Clinical characteristics and outcome of respiratory syncytial virus infection among adults hospitalized with influenza-like illness in France. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23:253–9.
16. Martínez-Sanz J, Gilaberte Reyzábal S, Salillas J, Lago Gómez MR, Rodríguez-Zurita ME, Torralba M. Respiratory syncytial virus infection among adults during influenza season: A frequently overlooked diagnosis. *J Med Virol*. 2019;91:1679–83.
17. Kestler M, Muñoz P, Mateos M, Adrados D, Bouza E. Respiratory syncytial virus burden among adults during flu season: an underestimated pathology. *J Hosp Infect*. 2018;100:463–8.
18. Shiley KT, Lautenbach E, Lee I. The use of antimicrobial agents after diagnosis of viral respiratory tract infections in hospitalized adults: Antibiotics or anxiolytics? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:1177–83.
19. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med*. 2005;352:1749–59.
20. Kwon YS, Park SH, Kim MA, Kim HJ, Park JS, Lee MY, et al. Risk of mortality associated with respiratory syncytial virus and influenza infection in adults. *BMC Infect Dis*. 2017;17:785–817.
21. Löwensteyn YN, Bont LJ. Clinical development of respiratory syncytial virus antivirals-what we can learn from oseltamivir. *Clin Infect Dis*. 2020;71:2796–8.
22. Kotomina T, Isakova-Sivak I, Matyushenko V, Kim KH, Lee Y, Jung YJ, et al. Recombinant live attenuated influenza vaccine viruses carrying CD8 T-cell epitopes of respiratory syncytial virus protect mice against both pathogens without inflammatory disease. *Antiviral Res*. 2019;168:9–17.