



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

Infecciones por VRS y gripe en adultos: más en común de lo que parece RSV and influenza infections in adults: more in common than meets the eye



Las infecciones respiratorias son la primera causa de consulta en atención primaria y una de las más importantes causas de ingreso hospitalario, manteniendo una fuerte asociación con la epidemiología de las principales viriasis respiratorias de carácter epidémico^{1,2}.

Los virus protagonistas de dichas infecciones podrían clasificarse desde un punto de vista clínico-epidemiológico en los clásicos o *majors* (virus de la gripe, virus respiratorio sincitial o VRS y rinovirus) y *minors* (parainfluenza, adenovirus, coronavirus 229E) y dentro de ellos otros de relativamente más reciente descubrimiento (metaneumovirus, bocavirus, coronavirus HKU1, OC43, NL63 y algunos enterovirus respiratorios, notablemente E68). A ellos se añade ahora como otro *major*, el nuevo coronavirus humano SARS-CoV-2 responsable de la enfermedad COVID-19. Todos ellos se ajustan al canon clínico-microbiológico “un virus responsable de distintas enfermedades; una misma enfermedad causada por distintos virus”³.

La gripe en ocasiones se presenta en forma de pandemias en las que el reordenamiento genético entre virus animales y otros humanos da lugar a una costelación genética en el virus que permite su replicación de manera eficaz, sostenida y continua en huéspedes humanos, características que definen a un virus pandémico. Por ello desde un concepto *One Health* global la gripe debe considerarse como una antropozoonosis intermitentemente emergente. A partir de la emergencia pandémica de un nuevo virus gripal se producen mutaciones adaptativas evolutivas de los antecesores pandémicos que originan variantes menores de virus del mismo subtipo, responsables de las epidemias estacionales otoño/invernales.

El VRS denominado así en alusión a los sincitios celulares gigantes que ocasiona en el cultivo celular, fue aislado por primera vez en 1956 de un chimpancé aquejado de una infección respiratoria⁴. Es un virus típicamente humano del que existen dos tipos antigénicos A y B con similar clínica y aunque desde su descubrimiento se asoció a una importante morbi-mortalidad infantil sobre todo en países en vías de desarrollo (5), los estudios epidemiológicos posteriores sugieren que el impacto clínico del VRS en ciertas poblaciones adultas puede acercarse al de la gripe estacional^{5–7}. Las epidemias estacionales de VRS comienzan por lo general antes que las de gripe y aunque los picos epidémicos de máxima incidencia no suelen coincidir, habitualmente hay varios meses de solapamiento en la circulación de ambos virus⁸. Durante mucho tiempo el VRS no ha dispuesto de un sistema de vigilancia epidémica similar a la gripe

y la ausencia de datos no ha permitido percibir con claridad al VRS como “a global pathogen in an aging World”⁹. Es preciso al igual que con la gripe adoptar una nomenclatura similar basada en el análisis molecular de distintos clados para tener una idea más clara de su comportamiento^{10,11}.

Esta presentación epidémica estacional de gripe y VRS se ha repetido año tras año de manera similar hasta la irrupción de la pandemia de COVID-19. Las tremendas restricciones sociales y otras medidas no farmacológicas (MNF) provocaron alteraciones epidémicas importantes en la presentación epidémica de algunos de los virus respiratorios, notablemente gripe y VRS, que algunos autores habían anticipado¹². Este fenómeno hizo que en la temporada 2020-2021 no hubiera apenas casos de gripe en el mundo con excepción de algunos países como China o India o que la epidemiología del VRS sufriera una notable alteración temporal, registrándose ondas epidémicas en los meses de primavera y verano y un mayor rango medio de edad de la población infantil afectada sin aumento de la gravedad. A medida que las MNF se sustituyeron por una vacunación sistemática para toda la población se fue recuperando la normalidad epidémica del VRS y de la gripe observándose en esta última algunos hechos excepcionales. Así en la temporada 2021-22 se produjeron por primera vez en muchos países y en España, dos ondas gripales claramente causadas por el mismo subtipo A (H3N2) separadas por un intervalo de 4-5 semanas. Esto dio lugar a que la estación gripal fuera mucho más larga, aunque con menor intensidad epidémica y se produjeran hospitalizaciones incluso en los meses de verano. La epidemia de gripe de 2022-2023 (tercera postpandémica) tuvo también dos ondas separadas, siendo la primera producida por el subtipo A (H3N2) y la segunda por virus B del linaje Victoria y en menor medida el subtipo A (H1N1) lo que originó una mayor incidencia de cuadros gripales en población infantil y adolescente.

Por otra parte, esta pandemia deja algunas enseñanzas tras de sí que solo pueden ser correctamente aquilatadas en los años posteriores a la misma. La pandemia de *Gripe A* que tuvo lugar en 2009 asentó definitivamente el diagnóstico vírico por PCR en los hospitales y fue evolucionando y desarrollándose paulatinamente en los años siguientes hasta disponer de las PCR multiplex para diagnosticar varias dianas de microorganismos respiratorios cuyo uso se popularizó en la mayoría de hospitales españoles¹³.

La pandemia de COVID-19 ha producido también efectos y enseñanzas. Así uno de los efectos sociosanitarios postpandémicos más notorios ha sido el redescubrimiento de los virus responsables de patología respiratoria por la sociedad en general y por los sanita-

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2022.07.011>

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2024.01.005>

0213-005X/© 2023 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

rios en particular. Ambas pandemias han conseguido que la mayoría de laboratorios hospitalarios de Microbiología españoles dispongan hoy día de recursos técnicos y materiales para aplicar estas técnicas de manera eficiente al diagnóstico virológico rutinario de la patología respiratoria.

En ese sentido, uno de los principales problemas planteados a clínicos e infectólogos en la práctica clínica es sospechar y descartar lo más afinadamente posible la posible etiología vírica de un cuadro respiratorio. A menudo pediatras o infectólogos pueden descartar un cuadro vírico de uno bacteriano, pero ir más allá requiere el concurso del diagnóstico microbiológico. Por eso el uso masivo de la PCR para el diagnóstico de COVID-19 en cuadros graves hospitalizados fue una de las primeras armas disponibles en los primeros momentos de la pandemia y los laboratorios que fueron capaces de implementar PCRs caseras frente a SARS-CoV-2 estuvieron en mejores condiciones clínicas para el manejo de sus pacientes. A medida que la situación pandémica evolucionó y la COVID-19 fue perdiendo parte de su protagonismo, lo fue ganando la necesidad de un diagnóstico etiológico correcto y rápido en los cuadros respiratorios graves. De forma paralela los tests de diagnóstico rápido por inmunocromatografía capilar (*home test*) pasaron de autorizarse a venderse al gran público y a ser masivamente usados por no profesionales del diagnóstico, ampliándose al tiempo su capacidad diagnóstica a COVID-19 y gripe de forma simultánea en el mismo test excluyendo al inicio al VRS. Como se discutió en el XXV congreso de la SEIMC (primero presencial postpandémico), por segunda vez en la historia del diagnóstico microbiológico (tras el diagnóstico del VIH con muestras alternativas al suero) este pasaba del *point of care* al *home testing*, al llegar el paciente a la atención sanitaria con un prediagnóstico microbiológico frente a SARS-CoV-2 y gripe ya realizado y conocido por el propio paciente. Por otro lado, el diagnóstico virológico es clave en un mundo donde la resistencia a antimicrobianos es un gran reto a nivel internacional. La utilización de tests rápidos de diagnóstico molecular ha demostrado una gran utilidad para mejorar tanto el manejo de pacientes con neumonía como la utilización adecuada de antibióticos.

En el presente número de *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, Losa Martín et al¹⁴ presentan un estudio retrospectivo, observacional de cohortes de pacientes adultos con diagnóstico de infección por VRS o por virus de la gripe durante el invierno de 2018 a 2019 en años previos a la pandemia. Sus hallazgos ilustran y confirman la importancia y la gravedad de la infección por ambos virus respiratorios señalando escasas diferencias en la morbilidad de uno y otro. Las infecciones por virus de la gripe están identificadas desde hace años como una causa importante de morbi-mortalidad en los extremos de la vida (niños y ancianos) sin embargo la mortalidad en gripe se concentra habitualmente en la población de más edad y en aquellos individuos que presentan enfermedades subyacentes crónicas que comprometen su salud de manera importante. Entre estas destacan por su importancia la diabetes, la enfermedad hepática o renal crónica, pero por encima de todas ellas las patologías cardiovasculares que sufren graves descompensaciones durante el curso clínico de la gripe y conducen en un número importante de casos a la muerte del paciente. Por el contrario, el VRS se ha identificado clara y tradicionalmente como una causa importante de enfermedad grave y hospitalización en lactantes y niños menores de dos años, sobre todo. Sin embargo, estudios como el publicado en este número y otros^{5–7,14,15} subrayan que la importancia y la gravedad de las infecciones por VRS que requieren hospitalización, son comparables o de mayor gravedad que las de la gripe en adultos hospitalizados¹⁶.

Uno de los artículos prospectivos pioneros en llamar la atención sobre las consecuencias de la infección por VRS en adultos⁶, estableció que, en el grupo de hospitalizados, un 10,6 por ciento de ellos lo eran a causa de neumonía, un 11,4% por enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 5,4% por insuficiencia cardíaca congestiva

y el 7,2% por asma. Demostrando así que la infección por VRS es una enfermedad importante en ancianos y adultos de alto riesgo, con una carga de enfermedad similar a la de la gripe estacional en un segmento de población estadounidense en el que la cobertura de vacunación contra la gripe es alta, señalando la ausencia de terapia específica antiviral para VRS y de vacuna para su profilaxis, herramientas terapéuticas y profilácticas que existen para la gripe. En pacientes adultos, el VRS está siendo reconocido cada vez más como una causa importante de enfermedad respiratoria grave. En Estados Unidos se estima que se producen entre 60.000–160.000 hospitalizaciones asociadas al VRS y entre 6.000–10.000 muertes asociadas a este virus cada año en adultos mayores de 65 años¹⁶.

En España existen escasos trabajos clínicos sobre la evolución de la gripe en pacientes hospitalizados y menos aún en pacientes adultos con enfermedad grave por VRS¹⁵. En el trabajo de Losa Martín et al¹⁴ se confirma lo apuntado al respecto en distintas publicaciones de otros países^{5–7,14,15}. La gravedad de las infecciones por VRS en adultos hospitalizados es similar a la de la gripe estacional. Al hilo de esta afirmación cabe hacer algunas precisiones, ya que los pacientes de la cohorte de infectados por VRS eran más vulnerables y tenían comorbilidades que así lo avalan. Entre ellas se encontró una mayor asociación de infección grave por VRS entre los que tenían cardiopatía no isquémica, tratamiento inmunosupresor, mayor número de pacientes oncológicos o con mayor dependencia para las actividades básicas vitales. Por ello parece que la virulencia del virus de la gripe para los adultos es mayor que la del VRS, al necesitar aquel menos factores de vulnerabilidad para hospitalizar por enfermedad grave a individuos en la edad adulta. La infección por VRS genera menos visitas al consultorio que la gripe; sin embargo, el uso de los servicios de atención de salud por parte de los adultos de alto riesgo se ha observado que es similar para los dos virus^{5,16}.

A menudo la gripe es señalada como una enfermedad leve y así lo es en la mayoría de las ocasiones. Sin embargo, la difusión tan amplia y en un espacio corto de tiempo, que por lo general es de 5–6 semanas en sus máximas tasas de incidencia, hace que la carga de enfermedad sea muy importante, evidente y con consecuencias graves como se demuestra en el artículo citado. Por otra parte, las ondas epidémicas de VRS y gripe se solapan en algún momento de su evolución epidémica anual. Aunque la epidemia de VRS suele comenzar antes que la de gripe, su duración va desde noviembre a marzo decreciendo después, aunque se aíslan o diagnostican casos de infección VRS durante todo el año¹⁷. Eso hace que sin herramientas diagnósticas específicas para VRS, los casos hospitalizados puedan confundirse con los de gripe sobre todo cuando se usan solo definiciones clínicas de enfermedad y el periodo epidémico corresponde mayoritariamente a la gripe. El diagnóstico virológico en estos casos es clave ya que existe terapia específica frente a gripe (oseltamivir, baloxavir, etc) y sin embargo no la hay para el VRS.

En este sentido, Losa Martín et al¹⁴ señalan cómo los casos graves hospitalizados de VRS en adultos tuvieron un diagnóstico más tardío que los de gripe desde el inicio de la sintomatología de ambos. Ello justifica y apunala la necesidad de establecer un diagnóstico etiológico de la infección grave respiratoria, amplio, a tiempo y fiable que requiere de una colaboración estrecha entre los médicos infectólogos y el laboratorio de Microbiología desde la llegada al hospital de un paciente con las características clínicas descritas en el artículo. Aunque la epidemia de gripe estacional esté en plena evolución, no cabe descartar por datos epidemiológicos o clínicos una infección por VRS, rinovirus u otros virus respiratorios en el paciente adulto, ya que a menudo se solapan sus ondas epidémicas estacionales y solo sutiles detalles de la sintomatología clínica diferencian a unas de otras, comprometiendo así la terapia y atención hospitalaria del paciente. Como señalan los autores del artículo, uno de cada cinco casos en que se solicitó diagnóstico microbiológico estaban producidos por VRS en vez de gripe, lo que refuerza la importancia de las reflexiones anteriores.

La clínica y los hallazgos analíticos de los casos de adultos con infecciones que precisan hospitalización por VRS o gripe tiene muchas más similitudes que diferencias. De hecho, en el artículo de Losa Martín et al¹⁴, solo la fiebre observada con mayor frecuencia en los pacientes con gripe y la mayor presencia de roncus, leucocitosis ≥ 11.000 células/ μ l, o sobreinfección por *Staphylococcus aureus* en los casos de VRS alcanzan significación estadística en la exhaustiva relación de síntomas y parámetros analíticos descritos en el artículo antes mencionado. Las diferencias cuantitativas entre pacientes hospitalizados por gripe y VRS dificultan la significación estadística en muchos de los parámetros y síntomas considerados. Se necesitan estudios prospectivos de varias temporadas para que el balance de gravedad entre VRS y gripe sea adecuadamente sopesado.

Por otra parte, es importante señalar que las posibilidades de vacunación o inmunización frente a ambos virus son diametralmente distintas. Mientras que para la gripe existen diferentes tipos de vacunas y unas recomendaciones nacionales y autonómicas de implementación mediante campañas en otoño¹⁸, para VRS no existe algo similar, ya que hasta el año 2023 no se disponía de ninguna vacuna autorizada frente al VRS. Aunque no se facilitan datos de porcentajes de vacunación por grupos de edad específicos, entre los datos globales recogidos de los pacientes hospitalizados por gripe o VRS llama la atención que la cobertura vacunal de gripe esté diez puntos por debajo de la cobertura española para ese grupo etario, y a más de veinte del 75%, porcentaje recomendado por la Organización Mundial de la Salud para ese grupo de población, lo que debe hacer reflexionar sobre la necesidad imperiosa de mejoras en ese apartado para limitar la carga de enfermedad grave por gripe estacional. Si bien la vacuna de gripe tiene una efectividad subóptima frente a la infección gripal, su efectividad ligada a las cepas incluidas en la vacuna cuando no hay *mismatch* antigénico es suficientemente alta para prevenir eventos graves y mortalidad¹⁸. La minusvaloración histórica sobre la gravedad de la enfermedad gripal y el defecto en la fuerza de la recomendación por parte de los sanitarios son los principales responsables de las diferencias de cobertura en colectivos poblacionales en los que es obligado insistir en su administración. Este hecho no ocurre para la vacunación frente a neumococo en la que los porcentajes de cobertura sin ser óptimos son entre diez y once puntos más elevados que los de la gripe. El hecho de que la periodicidad de la vacunación de gripe sea anual obliga aún más a insistir en la fuerza y constancia de la recomendación por parte de enfermeras y médicos. Durante épocas recientes la efectividad de la vacuna de gripe se evaluó mediante metodología basada en el test negativo, obviando el hecho de que el principal objetivo de la vacunación gripal no es evitar la infección leve o moderada sino las casos y consecuencias graves de la misma. Aunque haya un acuerdo general sobre la necesidad de disponer de vacunas más efectivas frente a la gripe se debe recordar que es la medida más eficaz de prevenir la gripe y para que su rendimiento global preventivo sea el máximo posible se debe aumentar al máximo su cobertura.

Probablemente ninguna de las vacunas o medidas de inmunización pasiva actuales confiera una protección total ni permanente contra el VRS¹⁹, un virus que ha desarrollado una panoplia de estrategias biológicas para eludir la respuesta inmune del huésped, infectando y haciendo enfermar a la mayoría de las personas en algún momento de su vida. Por ello, disponer de ventanas de protección, aunque sean temporales, mediante vacunas o inmunización pasiva por anticuerpos monoclonales específicos, en momentos claves de la vida como la infancia o la vejez podrán tener un impacto tremendo en la carga de enfermedad sobre la asistencia sanitaria pública.

Por último, y como ha sido ya referido por Falsey y Walsh⁶, “*understanding the need for busy practitioners to make treatment decisions on the basis of clinical grounds, it must be maintained that everything that looks like “the flu” in the winter is not. Rapid, sensitive, and specific viral diagnostic tests might help augment intuition*”. La colaboración clínico-microbiológica desde el primer contacto de un paciente con el sistema sanitario contribuirá a un adecuado manejo clínico y a un conocimiento más preciso de la epidemiología de ambas infecciones. Las infecciones por VRS y por virus de la gripe en adultos tienen más en común de lo que parece.

Referencias

1. ECDC. Acute respiratory infections in the EU/EEA: epidemiological update and current public health recommendations. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/acute-respiratory-infections-eueea-epidemiological-update-and-current-public-health>. Accessed 20 December 2023.
2. Llor C, Alkorta Gurrutxaga M, de la Flor i Bru J, Bernárdez Carracedo S, Cañada Merino JL, Bárcena Caamaño M, et al. Recomendaciones de utilización de técnicas de diagnóstico rápido en infecciones respiratorias en atención primaria. Documento de Consenso. Aten Primaria. 2017;49:426–37.
3. White DO, Brown LE. Respiratory viruses. Encyclopedia of Virology. 1999:1488–96.
4. Morris JA, Blount RE Jr, Savage RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with cornea. Proc Soc Exp Biol Med. 1956;92:544–94.
5. Mazur NI, Higgins D, Nunes MC, Melero JA, Langedijk AC, Horsley N, et al. The respiratory syncytial virus vaccine landscape: lessons from the graveyard and promising candidates. Lancet Infect Dis. 2018;18:e295–311.
6. 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.
7. 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.
8. Instituto de Salud Carlos III. Sistema de Vigilancia de la Infección Respiratoria Aguda. Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en Atención Primaria (IRAs) y en Hospitales (IRAG): Gripe, COVID-19 y VRS. Semana 48/2023 (del 27 de noviembre al 3 de diciembre de 2023). N° 159. 7 de diciembre de 2023. Semana 48/2023.
9. Falsey AR. Editorial commentary: respiratory syncytial virus: a global pathogen in an aging world. Clin Infect Dis. 2013;57:1078–80.
10. Salimi V, Viegas M, Trento A, Agoti CN, Anderson LJ, Avadhanula V, et al. Proposal for human respiratory syncytial virus nomenclature below the species level. Emerg Infect Dis. 2021;27:1–9.
11. Adams G, Moreno GK, Petros BA, Uddin R, Levine Z, Kotzen B, et al. Viral lineages in the 2022 RSV surge in the United States. N Engl J Med. 2023;388:1335–7.
12. Sanz-Muñoz I, Tamames-Gómez S, Castrodeza-Sanz J, Eiros-Bouza JM, Ortiz de Lejarazu-Leonardo R. Social distancing, lockdown and the wide use of mask; a magic solution or a double-edged sword for respiratory viruses epidemiology? Vaccines. 2021;9:595.
13. Ortiz de Lejarazu Leonardo R, Rojo Rello S, Sanz Muñoz I. Retos diagnósticos de la gripe. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2019;37 Supl 1:47–55.
14. Losa Martín G, Frisuelos García A, Delgado Iribarren A, Martín de Cabo MR, Martín Segarra O, Vegas-Serrano A, et al. Infección por virus respiratorio sincitial en adultos: diferencias con la gripe. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2024;42:62–8.
15. Reina J, del Barrio E, Murillas J. Epidemias anuales de infección respiratoria aguda causada por virus respiratorio sincitial en adultos. Rev Clin Esp (Barc). 2018;218:502–3.
16. Surie D, Yuengling KA, DeCuir J, Zhu Y, Gaglani M, Ginde AA, et al. Disease severity of respiratory syncytial virus compared with COVID-19 and influenza among hospitalized adults aged ≥ 60 years. IVY Network, 20 U.S. States, February 2022–May 2023. MMWR. 2023;72:1083–8.
17. Ortiz de Lejarazu R, Rojo S, Bermejo-Martín JF, Almansa R, Solís P, Tamames S, et al. Tendencia y estacionalidad del virus respiratorio sincitial en Valladolid durante el periodo 1993–2010. Acta Pediatr Esp. 2012;70:313–20.
18. Ortiz de Lejarazu R, Tamames S. Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33:480–90.
19. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, et al. RENOIR Clinical Trial Group. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. N Engl J Med. 2023;388:1465–77.

Raúl Ortiz-de-Lejarazu Leonardo
 Consejero científico y Director Emérito del National Influenza Center
 de Valladolid, Valladolid, España
 Correo electrónico: lejarazu@gmail.com