

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

INFECCIÓN POR EL VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL EN PACIENTES CON
ENFERMEDADES CARDIORRESPIRATORIAS: TENDENCIAS A LO LARGO DEL
TIEMPO

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Rosa María Gómez García

DIRECTORES

Dra. María Natividad Cuadrado Corrales

Dr. Javier de Miguel Díez

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

INFECCIÓN POR EL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL EN PACIENTES CON
ENFERMEDADES CARDIORRESPIRATORIAS: TENDENCIAS A LO LARGO DEL
TIEMPO

Autor:

Rosa María Gómez García

Directores:

Dra. María Natividad Cuadrado Corrales

Dr. Javier de Miguel Díez

Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas

A todos los que hicieron posible que este sueño profesional se convirtiera en realidad, fruto de una trayectoria dedicada a la neumología, construida con el apoyo incondicional de mi familia, la guía de mis profesores y la experiencia adquirida junto a mis pacientes.

*“Con la ciencia por faro y el paciente por maestro,
la profesión médica se va transformando”*

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todas las personas que me acompañaron e hicieron posible la realización de esta tesis.

En primer lugar, a mi familia, por su apoyo constante, su paciencia y su confianza en mí durante cada etapa de este proceso. De manera muy especial, a mi marido Javier, por animarme siempre a perseguir este sueño y brindarme el tiempo y la serenidad necesarios para hacerlo posible; a mis hijos Pedro, Nacho y Julia, por ser fuente de inspiración y motivación; también a mis padres, Antonio y Teresa, y a mi hermana, María, por transmitirme los valores de esfuerzo, compromiso y dedicación que han guiado mi trayectoria.

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a mis directores, la Dra. María Natividad Cuadrado Corrales y el Dr. Javier de Miguel Díez, y a mi tutor de tesis, el Dr. Rodrigo Jiménez García, cuya orientación, rigor académico y apoyo constante fueron fundamentales para la realización de este trabajo. Su experiencia y dedicación me guiaron en cada etapa y me permitieron crecer en el ámbito científico. Extiendo también mi gratitud a los coautores de los artículos que conforman esta tesis, por sus valiosas aportaciones y colaboración científica, que enriquecieron significativamente este proyecto. De manera muy especial, al Dr. Javier de Miguel Díez, por su supervisión continua, su dedicación y su orientación, que han sido fundamentales en cada etapa de este proceso. Más allá del plano académico, su confianza y apoyo personal representaron una motivación invaluable para continuar avanzando.

Deseo reconocer a mis compañeros del Servicio de Neumología, bajo la jefatura del Dr. Luis Puente Maestu. Esta tesis nace de mi trayectoria clínica junto a los pacientes,

enriquecida por el aprendizaje continuo con el equipo y por un ambiente de trabajo respetuoso y colaborativo.

Durante mi trayectoria como neumóloga he tenido el privilegio de acompañar a pacientes con enfermedades respiratorias, que me permitió enfrentar retos clínicos y me brindaron aprendizajes tanto profesionales como personales. Esta tesis nace para dar respuestas y mejorar la práctica clínica, y representa, en gran medida, la síntesis de ese camino recorrido, del compromiso con mis pacientes y del deseo de aportar a la comunidad científica. Por esto, quiero agradecer a mis pacientes todo lo que me enseñaron.

Finalmente, reconozco a las instituciones y a todas las personas que, de manera directa o indirecta, contribuyeron con su tiempo, conocimientos o recursos; de modo particular, a la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y al Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por proporcionar el marco académico y asistencial que ha sustentado esta investigación.

A todos, incluidos quienes no han sido mencionados expresamente, mi más sincero reconocimiento y gratitud por hacer posible la culminación de esta tesis y acompañarme en este trayecto académico y personal.

ÍNDICE

TABLAS Y FIGURAS.....	1
ACRÓNIMOS.....	3
PRÓLOGO.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1 Descripción del virus respiratorio sincitial.....	7
1.2 Historia.....	10
1.3 Epidemiología.....	12
1.4 Fisiopatología.....	20
1.5 Formas clínicas.....	24
1.5.1 Niños.....	25
1.5.2 Adultos.....	28
1.6 Poblaciones de riesgo.....	31
1.6.1 Asma.....	31
1.6.2 EPOC.....	33
1.6.3 Insuficiencia cardiaca.....	35
1.7 Diagnóstico.....	37
1.7.1 Técnicas de análisis.....	38
1.8 Tratamiento.....	41

1.9 Prevención.....	43
1.10 Coste sanitario.....	47
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	49
2.1 Justificación del estudio.....	49
2.2 Hipótesis del estudio.....	49
2.3 Objetivos.....	50
3. ARTÍCULOS PUBLICADOS.....	51
3.1 Primer artículo.....	51
3.2 Segundo artículo	69
3.3 Tercer artículo.....	84
4. DISCUSIÓN.....	99
4.1 Visión global.....	99
4.2 Discusión del método.....	100
4.3 Discusión del primer artículo sobre infección por VRS en asma.....	102
4.4 Discusión del segundo artículo sobre infección por VRS en EPOC.....	109
4.5 Discusión del tercer artículo sobre infección por VRS en insuficiencia cardíaca.....	117
4.6 Repercusión de los artículos publicados.....	124
5. CONCLUSIONES.....	127
6. BIBLIOGRAFIA.....	131

7. RESUMEN.....	141
ABSTRACT.....	144

TABLAS Y FIGURAS

Tablas:

Tabla 1. Mecanismos fisiopatológicos de la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) en el asma.....	32
Tabla 2. Mecanismos fisiopatológicos de la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).....	35
Tabla 3. Mecanismos fisiopatológicos de la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) en la insuficiencia cardíaca (IC).....	36
Tabla 4. Técnicas diagnósticas de la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS)....	41
Tabla 5. Indicaciones para la inmunización pasiva en población infantil general (5A) y en población infantil de alto riesgo (5B).....	45
Tabla 6. Indicaciones de las diferentes vacunas frente al virus respiratorio sincitial (VRS).	46

Figuras:

Figura 1. Familia de virus a la que pertenece el virus respiratorio sincitial (VRS).....	8
Figura 2. Representación de la estructura del virus respiratorio sincitial (2A) y su imagen simulada al microscopio electrónico (2B).....	9
Figura 3. Representación de la infección celular por el virus respiratorio sincitial (VRS).....	10

Figura 4. Representación anatomopatológica de un sincitio multinucleado secundario a la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS).....	11
Figura 5. Gráfica simulada con estimaciones en relación a la tasa de hospitalización en relación con infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) para menores de 5 años y mayores de 65 años en Europa.....	15
Figura 6. Patogenia del virus respiratorio sincitial (VRS).....	16
Figura 7. Viabilidad del virus respiratorio sincitial (VRS) en las diferentes superficies... ..	22
Figura 8. Evolución de la infección por virus respiratorio sincitial (VRS).....	23
Figura 9. Cronograma clínico de la infección por virus respiratorio sincitial (VRS).....	25
Figura 10. Manifestaciones clínicas y complicaciones asociadas al virus respiratorio sincitial (VRS) en lactantes.....	27
Figura 11. Complicaciones de la infección grave por el virus respiratorio sincitial (VRS) en lactantes.....	27
Figura 12. Manifestaciones clínicas del virus respiratorio sincitial (VRS) en adultos... ..	29
Figura 13. Complicaciones asociadas al virus respiratorio sincitial (VRS) en adultos... ..	30
Figura 14. Opciones terapéuticas para el virus respiratorio sincitial (VRS).....	43

ACRÓNIMOS

ARN: ácido ribonucleico

COPD: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (siglas en inglés de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EPOC)

COVID-19: enfermedad por coronavirus de 2019

DFA: anticuerpos marcados con inmunofluorescencia directa (*Direct Fluorescent Antibody*, en inglés)

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERC: enfermedad renal crónica

IC: insuficiencia cardíaca

IF: inmunofluorescencia

IgE: inmunoglobulina E

im: intramuscular

kg: kilogramo

mL: mililitro

µm: micrómetro

NAAT: prueba de amplificación de ácidos nucleicos

PRAC: Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia

RADT: prueba de detección rápida de antígenos

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa

SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave

SiVIRA: Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda

SNG: sonda nasogástrica

TC: tomografía computarizada

Th1/Th2: subtipos de linfocitos T colaboradores tipo 1 y tipo 2

UCI: Unidad De Cuidados Intensivos

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VRS: virus respiratorio sincitial

PRÓLOGO

Esta tesis doctoral se presenta en modalidad de compendio de publicaciones, de acuerdo con las directrices establecidas por el Programa de Ciencias de la Salud para la elaboración de tesis por compendio de artículos científicos.

En los apartados siguientes se relacionan las revistas en las que se han publicado los artículos que integran esta tesis. La información bibliométrica se ha obtenido de Journal Citation Reports (JCR) de Clarivate a partir de Web of Science Citation Index (SCI) e incluye, para cada artículo, el factor de impacto correspondiente al año de publicación, la categoría científica y su posición relativa y cuartil. Todos los datos proceden de la base de datos del SCI.

I. Revista *Viruses*

Gómez-García, R. M., Jiménez-García, R., López-de-Andrés, A., Hernández-Barrera, V., Carabantes-Alarcón, D., Zamorano-León, J. J., Cuadrado-Corrales, N., Jiménez-Sierra, A., & De-Miguel-Díez, J. (2024). *Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children and Older Patients Hospitalized with Asthma: A Seven-Year Longitudinal Population-Based Study in Spain*. *Viruses*, 16(11), 1749. <https://doi.org/10.3390/v16111749>

INDICADOR	VALOR
Factor de impacto (2024)	3,5
Disciplina científica	Virology
Posición en la disciplina	17 de 42
Cuartil en la disciplina	Q2

II. Revista *Diseases*

Gómez-García, R. M., De-Miguel-Díez, J., López-de-Andrés, A., Hernández-Barrera, V., Jiménez-Sierra, A., Cuadrado-Corrales, N., Zamorano-León, J. J., Carabantes-Alarcón, D., Bodas-Pinedo, A., & Jiménez-García, R. (2025). *Prevalence of Respiratory Syncytial Virus Infection in Hospitalized COPD Patients in Spain Between 2018–2022*. *Diseases*, 13(1), 23. <https://doi.org/10.3390/diseases13010023>

INDICADOR	VALOR
Factor de impacto (2024)	3,0
Disciplina científica	Medicine, Research and Experimental
Posición en la disciplina	92 de 195
Cuartil en la disciplina	Q2

III. Revista *Viruses*

Gómez-García, R. M., Jiménez-García, R., López-de-Andrés, A., Hernández-Barrera, V., Jiménez-Sierra, A., Cuadrado-Corrales, N., Zamorano-León, J. J., Carabantes-Alarcón, D., Bodas-Pinedo, A., & De-Miguel-Díez, J. (2025). *The Role of Respiratory Syncytial Virus Infection in the Hospitalization and Mortality of Adults with Congestive Heart Failure in Spain, 2018–2022*. *Viruses*, 17(4), 516. <https://doi.org/10.3390/v17040516>

INDICADOR	VALOR
Factor de impacto (2024)	3,5
Disciplina científica	Virology
Posición en la disciplina	17 de 42
Cuartil en la disciplina	Q2

1. INTRODUCCION

El virus respiratorio sincitial (VRS) es una de las principales causas de infección respiratoria aguda en la población general. Es un patógeno históricamente asociado a la bronquiolitis infantil, pero que, en las últimas décadas y, en gran medida, gracias al uso extendido de las técnicas rápidas de identificación viral, se ha identificado como un patógeno de relevancia clínica en personas mayores de 65 años, especialmente en aquellos con comorbilidades cardiovasculares o respiratorias o con inmunosupresión. A lo largo de décadas, su capacidad para evadir la respuesta inmunitaria ha obstaculizado el desarrollo de vacunas y opciones terapéuticas realmente eficaces.

En España, el VRS representa una importante carga asistencial, especialmente durante los meses de invierno, con un impacto significativo en la atención sanitaria. Su incidencia es particularmente elevada en lactantes, niños menores de 5 años y en adultos mayores de 65 años, así como en pacientes con enfermedades cardiorrespiratorias crónicas, como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o insuficiencia cardíaca (IC), e inmunodeprimidos. Estas poblaciones no solo presentan una mayor tasa de infección, sino también un riesgo más alto de complicaciones graves, ingresos en unidad de cuidados intensivos (UCI) y mortalidad asociada.

La infección por VRS es una prioridad de salud pública creciente, que precisa de estrategias específicas de prevención, diagnóstico precoz y manejo clínico individualizado.

1.1. DESCRIPCION DEL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL

El VRS es un virus ARN monocatenario perteneciente a la familia de *Paramyxoviridae*, subfamilia *Pneumoviridea* y género *Pneumovirus* (figura 1). Tiene dos subgrupos: A y B.

Sus 10 genes codifican 11 proteínas. Presenta un genoma no segmentado y, al carecer de posibilidad de reagrupamiento por ausencia de segmentos de genoma, no puede sufrir cambios antigénicos que produzcan pandemias. La envoltura viral contiene 3 proteínas de superficies, la glicoproteína G (proteína G), la glicoproteína de fusión (proteína F) y la proteína hidrófoba pequeña (proteína SH). La proteína G es fundamental para la unión a la célula del huésped mientras que la proteína F es la responsable de la fusión, entrada celular y de la formación de sincitios [1]. Estas proteínas pueden inducir anticuerpos, pero la proteína F es la diana fundamental de las vacunas (figura 2) [2].

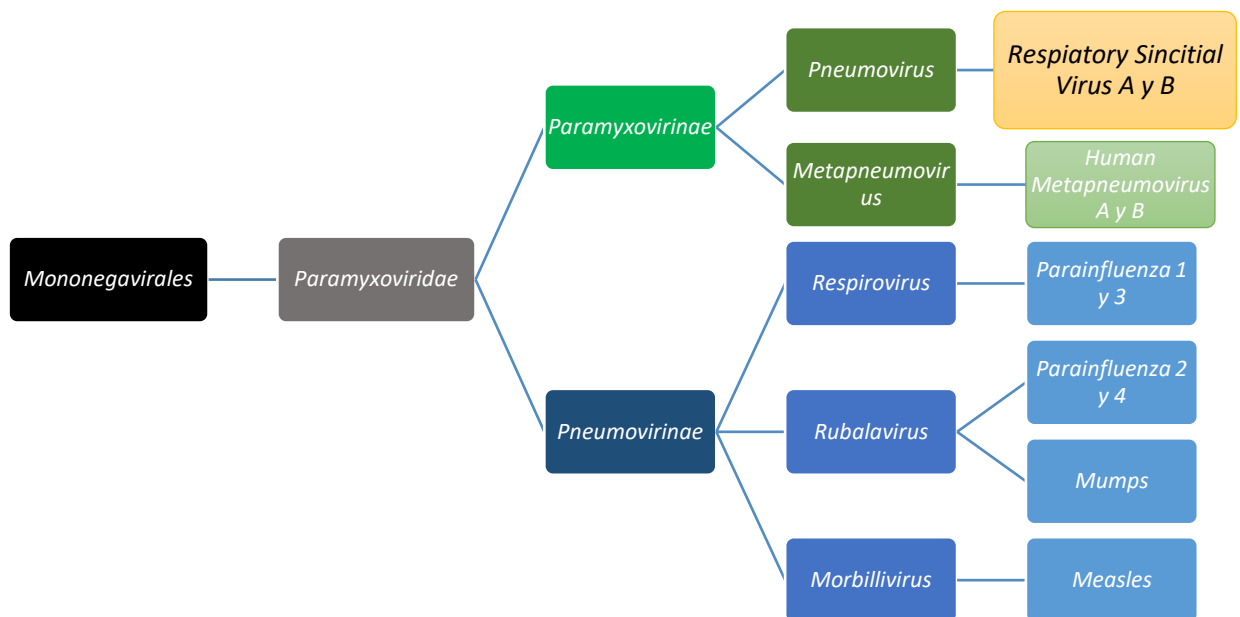


Figura 1. Familia de virus a la que pertenece el virus respiratorio sincitial (VRS).

Elaboración propia.

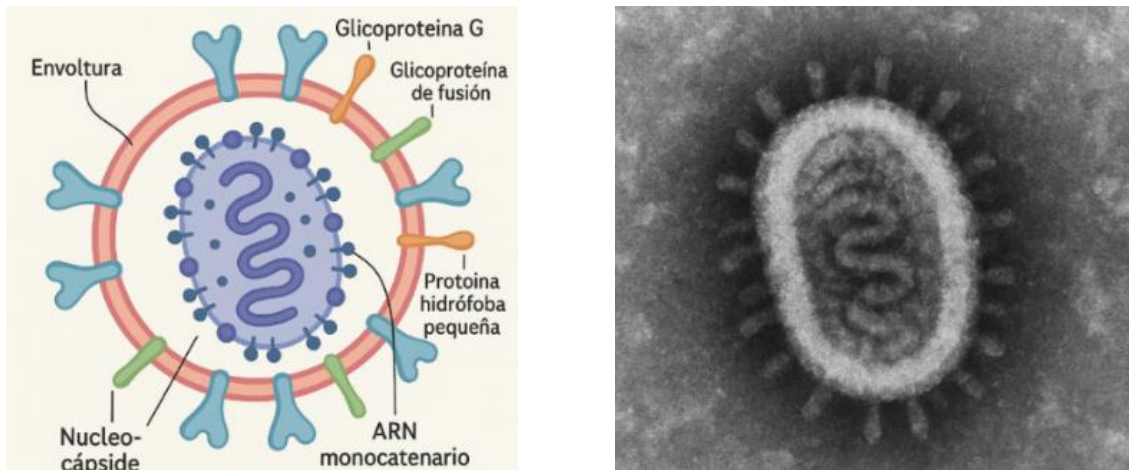


Figura 2. Representación de la estructura del virus respiratorio sincitial (2A) y su imagen simulada al microscopio electrónico (2B). Imágenes creadas el 24 de julio de 2025 por generador de imágenes de OpenAI.

La entrada del VRS al interior de las células se produce por fusión mediada por la proteína F de la envoltura viral con la membrana plasmática celular del huésped. El VRS, tras su entrada en la célula, realiza el desencapsulado de su genoma perdiendo su capa de proteínas. Su ARN es transcrito por su ARN polimerasa realizando copias múltiples de ARN mensajero. La transcripción y replicación del genoma del virus se realiza en el citoplasma, sin que precise la participación del núcleo de la célula huésped [3]. Las células infectadas por el VRS presentarán, aproximadamente a las 12 horas de la infección, grandes cuerpos de inclusión citoplasmáticos que contienen las proteínas virales, que actúan sintetizando ARN viral. Después de la formación de múltiples partículas virales, la célula desarrolla prolongaciones en la superficie, uniéndose a otras células infectadas y conformando células multinucleadas. Esta fusión crea una masa celular gigante que contiene varios núcleos denominada sincitio, lo que da el nombre al

VRS (figura 3). Finalmente, el sistema inmunitario destruye las células durante la replicación viral o en fase de células sincitiales, provocando, a su vez, daño en los tejidos del huésped, que son los responsables de los síntomas típicos de esta enfermedad. Así, la liberación del virus comienza aproximadamente entre 10-12 horas después de la infección, alcanza un pico a las 24 horas y continúa hasta que la célula huésped se deteriora a las 30 y 48 horas [3].

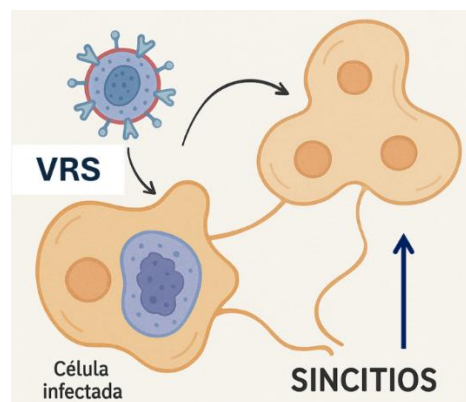


Figura 3. Representación de la infección celular por el virus respiratorio sincitial (VRS). Imagen creada el 26 de mayo de 2025 por generador de imágenes de OpenAI.

1.2. HISTORIA

El VRS humano se aisló por primera vez en chimpancés en el año 1956 y posteriormente, en 1957, se detectó en bebés con infección respiratoria grave. Su caracterización tardó años en consolidarse por su dificultad para manipularlo en el laboratorio debido a que es físicamente inestable y presenta un crecimiento ineficiente en cultivos celulares. No fue hasta 1981 cuando se consiguió una mejor identificación mediante su análisis genético con técnicas de secuenciación del ARN [3]. El diagnóstico de la infección en adultos ha estado condicionado al desarrollo de las técnicas de laboratorio. En la década de los

ochenta se evidenció la infección respiratoria baja por VRS al compararla con otras infecciones respiratorias como la influenza, usando pruebas serológicas, aislamiento viral e inmunofluorescencia. Más tarde, el desarrollo del diagnóstico molecular permitió demostrar la etiología del VRS en cuadros virales graves asociados a pacientes institucionalizados, en inmunodeprimidos y en adultos con factores de riesgo [4]. Su nombre proviene del hecho de que las proteínas de la superficie del virus dañan las células infectadas, principalmente fusionando las membranas celulares adyacentes a través de la proteína F y creando grandes “sincicios” multinucleados. Etimológicamente, sincitial proviene de dos términos griegos, el adverbio “syn” que significa “con” (que traduce el concepto “fusión”) y el sustantivo “kýtos” que significa “célula”, representando la fusión celular que es la principal lesión anatomopatológica del virus (figura 4) [5].

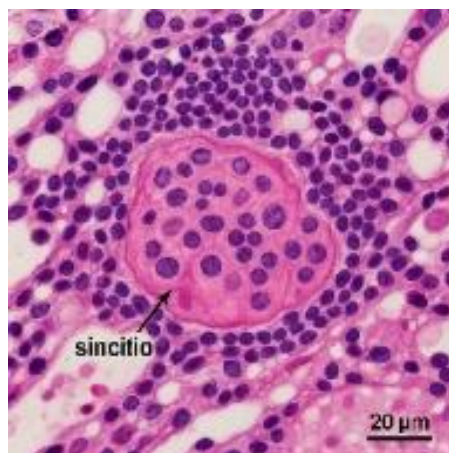


Figura 4. Representación anatomopatológica de un sincitio multinucleado secundario a la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS). Imagen creada el 27 de septiembre de 2025 por generador de imágenes de OpenAI.

En la búsqueda de una vacuna contra el VRS, en la década de 1960 se desarrolló una vacuna de virus inactivo que conllevó trágicas consecuencias, ya que, en lugar de generar

inmunidad, provocó una forma inesperada y grave de enfermedad tras la infección natural por VRS en lactantes vacunados. Este fenómeno se conoce como “potenciación de la enfermedad asociada a la vacuna”. El 80% de los vacunados precisó ingreso hospitalario y dos de ellos fallecieron. No se conoce con detalle la causa de este efecto, parece que hay respuestas de anticuerpos no neutralizantes y una polarización inmunitaria inadecuada. Este hecho retrasó el desarrollo de nuevas vacunas. Desde entonces, el reto se ha centrado en comprender la capacidad del virus para evadir nuestro sistema inmunitario, estudiar la variabilidad genética del VRS, incluidos los cambios de conformación en la proteína F, que dificultan que el sistema inmunitario pueda atacarlo eficazmente. Además de este fenómeno, el desarrollo de una vacuna en lactantes resulta más complejo por la relativa inmadurez inmunitaria en los primeros meses de vida [4] [6] [7].

Un hecho histórico en la epidemiología del VRS fue el cambio en su transmisión durante la pandemia de SARS-CoV-2. El número de casos afectados disminuyó de forma significativa ante la falta de exposición, atribuida a la disminución de contactos sociales y, en menor medida, al uso de mascarillas y desinfección de manos [8]. De esta forma, la detección de casos de VRS en la temporada 2020-2021 fue significativamente inferior a las temporadas anteriores, pero presentó un repunte en la temporada 2021-2022, coincidiendo con el levantamiento de las medidas no farmacológicas y por el aumento del uso de las pruebas rápidas de detección [9].

1.3. EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, según datos del informe de carga mundial de enfermedades en 2019, el número total de muertes al año por VRS asciende a 338.495, con la mayor tasa de mortalidad en personas ≥ 70 años (34,51 muertes por 100.000 personas-año). El riesgo de

mortalidad por VRS es mayor en menores de 5 años y mayores de 70 años [10]. La infección por el VRS tiene una incidencia global estimada de más de 30 millones de casos en niños menores de 5 años, requiriendo ingreso hospitalario en menos del 10% de los casos. Es causa de morbilidad también en adultos, principalmente en mayores de 65 años y en inmunodeprimidos. La infección por VRS se asocia con una importante morbilidad, con altas tasas de hospitalización y un elevado coste para el sistema sanitario [11].

La incidencia de infección por VRS en menores de 6 meses fue 3 veces superior en países de ingresos bajos y medios en comparación con países de ingresos altos, mientras que las hospitalizaciones fueron menores que en países de ingresos altos, lo que sugiere desigualdades en el acceso a la atención médica. Además, los países de ingresos bajos y medios presentan el 97% de la mortalidad por VRS, siendo el 70% en el medio extrahospitalario. La mortalidad por VRS está probablemente subestimada debido a la insuficiente disponibilidad de pruebas de detección [12].

La incidencia del VRS en adultos se estima entre el 3 y el 7% anualmente, pero esta cifra está infraestimada debido a los individuos infectados asintomáticos. Se calcula que entre el 17 y el 28% de los episodios sintomáticos son leves con un periodo de síntomas de 2-3 semanas de duración. Algunas series han calculado un 40% de episodios leves, un 16% de hospitalizaciones y un 4% de mortalidad atribuible a la infección por VRS, pero es difícil hacer una estimación a nivel mundial debido al infradiagnóstico, principalmente en países de rentas bajas y medias [13].

En países de alta renta, como España, la infección por VRS supone anualmente una gran carga asistencial en atención primaria, especializada y hospitalaria, con un aumento en el número de visitas a urgencias e ingresos hospitalarios, así como en el número de ingresos en UCI [14]. La vigilancia de la infección por VRS en el marco del sistema de vigilancia

de infección respiratoria aguda (SiVIRA), implantado en España desde la temporada 2021-2022, permite monitorizar la evolución de episodios de infección respiratoria aguda en Atención Primaria y de infección respiratoria aguda grave en hospitales. Con los datos obtenidos de las temporadas 2021-2022 y 2022-2023, se ha estimado que la infección por VRS produce en España un promedio de 907.194 casos en Atención Primaria y 29.081 hospitalizaciones por temporada. En las infecciones graves que precisan hospitalización se estima, a partir de los datos obtenidos del SiVIRA, que el 52,9% corresponden a menores de 5 años y el 35,6% a individuos mayores de 65 años, datos similares a los obtenidos del análisis del CMBD, 42,4% en menores de 5 años y 45,4% para mayores de 65 años. En los casos graves, en las temporadas 21-22 y 22-23, el SiVIRA registró neumonía en el 13,6% de los menores de 5 años, el 28% en pacientes de 65-79 años y el 32% en mayores de 80 años; no obstante, no hubo fallecimientos en menores de 65 años, concentrándose la mortalidad en mayores de 65 años, con un 2,5%, y especialmente en mayores de 80 años, con un 11% [15].

El VRS se propaga rápida y eficazmente entre la población, presentándose en brotes epidémicos, con altas tasas de infección y de reinfección [11]. Se caracteriza por brotes estacionales, pero su epidemiología depende de la región climática. En zonas templadas del hemisferio norte, el virus circula desde octubre hasta mayo, con un pico entre diciembre y febrero. El aumento de casos podría estar relacionado con la mayor estabilidad del virus a temperaturas bajas y mayor susceptibilidad del huésped. En cambio, en regiones tropicales la estacionalidad del VRS está menos marcada. En ellas se ha observado un aumento de casos durante las estaciones cálidas y lluviosas, atribuido al mayor hacinamiento en interiores, donde se favorece la transmisibilidad del virus [16]. La incidencia de la infección por VRS se ha mantenido similar a lo largo de los años, pero la pandemia de SARS-CoV-2 disminuyó la circulación del virus (figura 5) [17].

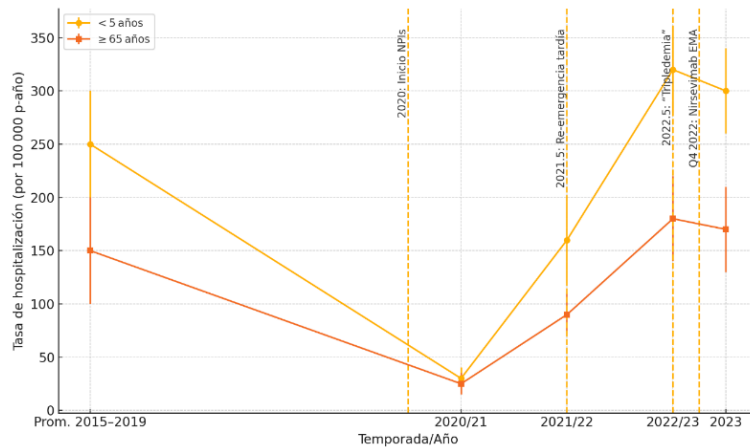


Figura 5. Gráfica simulada con estimaciones de las tasas de hospitalización por infección por virus respiratorio sincitial (VRS) por 100.000 personas-año) en niños menores de 5 años y adultos mayores de 65 años en Europa. Figura creada el 27 de julio de 2025 por generador de imágenes de OpenAI.

Existen diferentes factores de riesgo que influyen en la infección por el VRS. El grado en que los diferentes factores ambientales, propios del virus y del huésped, contribuyen a la patogénesis del VRS, varía entre los diferentes individuos infectados (figura 6).

En primer lugar, los factores ambientales pueden influir en el desarrollo de la enfermedad por VRS y la gravedad de ésta. Entre las situaciones de riesgo para desarrollar infección por VRS se encuentra la exposición al humo de tabaco, la contaminación ambiental y el hacinamiento en lugares cerrados, entre otros. Destaca también la asistencia a guarderías, centros de menores, centros de día, residencias de ancianos o la estancia en hospitales. También se considera un factor de riesgo ambiental independiente la convivencia con un hermano mayor [5]. En la infancia, la exposición al humo del tabaco altera los mecanismos de protección de las vías aéreas y disminuye la respuesta inmunitaria innata, aumentando la susceptibilidad a los diferentes patógenos [18]. Por otro lado, la contaminación ambiental derivada de la exposición a estufas de leña o gases procedentes

de automóviles se asocia con la gravedad de la infección. [5] [19]. Harrod et al evidenciaron que la exposición a las emisiones de motores diésel produce inflamación de las vías aéreas, exacerbando la infección por VRS y aumentando la susceptibilidad a la enfermedad pulmonar provocada por el VRS en ratones [20]. El hacinamiento también es un factor de riesgo independiente significativo para una mayor gravedad de la infección. Al igual que en otras infecciones virales como el sarampión o la gripe, el individuo se encuentra expuesto a una mayor carga viral en lugares cerrados y poco ventilados, además de que el hacinamiento favorece una mayor transmisión interpersonal de partículas virales [19].

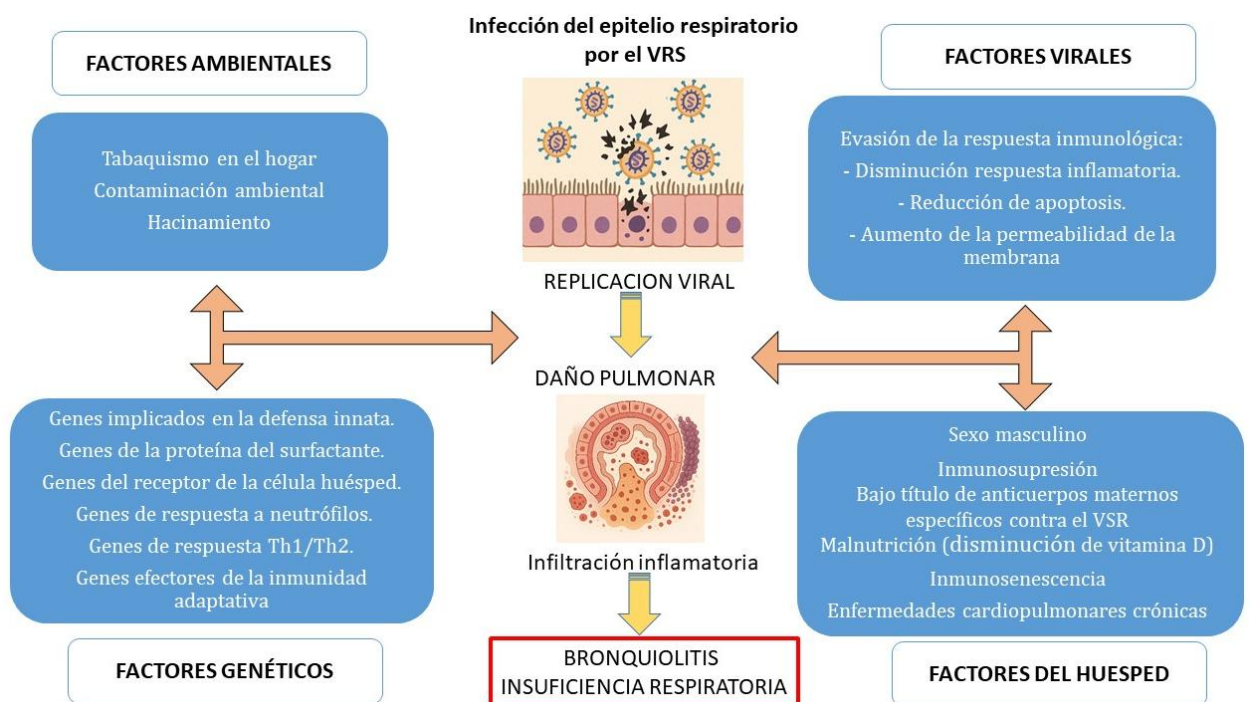


Figura 6. Patogénesis del virus respiratorio sincitial (VRS). Modificada de van Drunen Littel-van den Hurk et al [21] incluyendo imágenes creadas el 24 de julio de 2025 por generador de imágenes de OpenAI.

En relación con los factores asociados al virus, existe una asociación entre las características virales del VRS y la gravedad de la enfermedad. A diferencia de otros virus respiratorios, las características de la replicación del VRS condicionan una inmunidad incompleta y de corta duración, lo que le permite evadir el sistema inmunitario. Así, varias proteínas del VRS desempeñan un papel en la modulación de la respuesta innata y adaptativa del huésped a la infección. Las proteínas no estructurales NS1 y NS2 inhiben la producción y la señalización del interferón y reducen la apoptosis, favoreciendo una mayor supervivencia de la célula infectada. También la proteína transmembrana hidrofóbica (proteína SH) incrementa la permeabilidad de la membrana y contribuye a atenuar de la apoptosis. Por otro lado, la proteína G desempeña un papel fundamental en la evasión inmunitaria. En primer lugar, al ser una proteína altamente glicosilada, impide el reconocimiento inmunitario y, además, regula negativamente la respuesta inflamatoria, inhibiendo la señalización de los receptores tipo Toll [5] [21].

En cuanto al individuo infectado, múltiples factores pueden aumentar la susceptibilidad del huésped, contribuyendo a una evolución más grave de la enfermedad. La enfermedad por VRS más grave se asocia en bebés y niños al nacimiento prematuro, a la enfermedad pulmonar crónica del prematuro, a la enfermedad cardíaca congénita y a la inmunodeficiencia de células T. En adultos, la inmunodeficiencia, la inmunosupresión o la edad avanzada se asocian a una replicación viral más prolongada y una enfermedad más grave. Existen factores genéticos complejos relacionados con la gravedad del VRS, que incluyen genes implicados en la defensa innata, genes de la proteína del surfactante, genes del receptor de la célula huésped, genes de respuesta a neutrófilos, genes de respuesta Th1/Th2 y genes efectores de la inmunidad adaptativa. Se estima que la contribución genética del huésped explique aproximadamente el 20% de la variabilidad en la gravedad de la enfermedad [5] [21]. Otro factor de riesgo para enfermedad grave en

niños es el sexo masculino. Algunos autores piensan que puede deberse a que las vías respiratorias de los bebés masculinos son más cortas y estrechas, por lo que son más propensos a desarrollar broncoespasmo y bronquiolitis. Asimismo, nacer durante la primera mitad de la temporada de VRS y tener menos de 6 semanas predisponen a desarrollar una enfermedad grave. Una posible explicación es la variación estacional de la inmunidad materna frente al VRS, ya que los niveles de anticuerpos serán superiores en las madres de la segunda mitad de la temporada. Además, la lactancia materna juega un papel fundamental en la inmunidad del recién nacido. Múltiples razones biológicas, como la presencia de IgA anti-VRS en el calostro o la promoción de la maduración pulmonar, muestran la protección de la lactancia materna sobre la gravedad de la infección por VRS [19]. Un factor protector frente a la infección por VRS es la presencia de anticuerpos neutralizantes específicos del VRS procedentes de la madre y transferidos transplacentariamente al recién nacido desde el tercer trimestre hasta aproximadamente los 6 meses de vida [5].

Un factor de riesgo que afecta a niños y adultos es la malnutrición, y, en particular, la deficiencia de vitamina D. Ésta juega un papel fundamental en la inmunidad innata. En su forma activa, la 25-hidroxivitamina D, calcitriol, ayuda a modular los procesos inflamatorios; así, las bajas concentraciones se asocian a infecciones respiratorias más graves [16].

Los datos sobre infección por VRS en adultos y en pacientes con comorbilidades están décadas por detrás de la evidencia científica en pediatría. Se cree que un factor de riesgo para enfermedad grave en adultos es la inmunosenescencia, además de la presencia de comorbilidades cardiorrespiratorias crónicas, inmunosupresión o inmunodeficiencia. La inmunosenescencia se caracteriza por la disminución de la eficiencia de los sistemas inmunitarios innatos y adaptativo secundario al envejecimiento biológico. Es una

condición compleja que implica alteraciones en la homeostasis inmune y la regulación celular, dando lugar a mayor susceptibilidad a infecciones graves, respuesta deficiente a vacunas y mayor probabilidad de secuelas. La presencia de enfermedades crónicas, como el asma, la EPOC o la IC, predispone a enfermedad grave por VRS. La asociación entre la infección por VRS y enfermedades cardiopulmonares crónicas se debe a múltiples factores, incluyendo alteración de la función inmune, hipoxia, estrés febril y cambios protrombóticos [22].

Otro factor de riesgo de enfermedad grave por VRS es la inmunodepresión. Tanto en niños como adultos, un estado de inmunodeficiencia innata o adquirida se asocia a mayor probabilidad de desarrollar enfermedad grave. En los últimos años ha aumentado el número de pacientes con sistemas inmunes deficientes en relación con el uso de esteroides durante más de 3 meses o a altas dosis (superior a medio miligramo por kg de peso y día), uso de fármacos inmunosupresores para el tratamiento de enfermedades autoinmunes o inflamatorias, receptores de trasplantes de órganos sólidos, tumores sólidos en tratamiento quimioterápico en los últimos 5 años o neoplasias hematológicas malignas. La presencia de estos procesos predispone a una enfermedad por VRS más agresiva y duradera. Los niños con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen 3,5 veces más probabilidad de ser hospitalizados por enfermedad asociada a VRS, además de que presentan un mayor porcentaje de neumonías, coinfección bacteriana y mayor mortalidad. Por otro lado, en caso de trasplante de células madre hematopoyéticas, este grupo presenta tasas superiores de infección y cursa con una mayor gravedad de la enfermedad, llegando a una mortalidad de más del 80% en casos de neumonía por VRS [5].

1.4. FISIOPATOLOGÍA

La patogenia del VRS es compleja e involucra múltiples factores del virus y de la inmunidad del huésped. La infección proporciona una inmunidad parcial a corto plazo contra la reinfección, ya que la infección previa no confiere inmunidad persistente. Por este motivo, la reinfección es frecuente incluso dentro de la misma temporada viral y afecta a todos los grupos de edad [9] [23]. En menores de 2 años la infección se produce en más del 90% de los casos debido a la combinación de múltiples factores como un sistema inmunitario aún en maduración, menor calibre y mayor compresibilidad de las vías aéreas, función mucociliar y tos menos eficaces, menor reserva pulmonar, disminución progresiva de anticuerpos maternos, alta exposición a contactos cercanos (guardería, hermanos mayores), conductas de mano-boca que facilitan la inoculación, mayor carga y duración de la replicación viral y posibles coinfecciones respiratorias que agravan el cuadro [23]. El pico de máxima incidencia y hospitalización de la enfermedad grave en infantes está alrededor de las 6 semanas [2]. La mayoría de los niños presentan inmunidad adquirida mediante la transmisión de anticuerpos maternos específicos, pero los niveles varían entre individuos y, a medida que éstos van disminuyendo, los bebés se vuelven vulnerables a la enfermedad [9]. Estos motivos contribuyen a la reinfección, que ocurre en una tasa del 10-20% por epidemia, aunque la mayoría de los casos suele limitarse a las vías aéreas superiores y cursar en formas más leves; no obstante, en casos de inmunosupresión pueden progresar a enfermedad grave [2] [23]. La infección por VRS no genera una memoria inmunológica plenamente adecuada, por lo que el virus es capaz de reinfectar durante toda la vida, incluso dentro de la misma temporada [4].

El VRS se contagia a través de la inoculación de partículas virales en los ojos, la nariz o la boca del sujeto sano a partir del aire contaminado por contacto directo con superficies contaminadas. La transmisión de gotículas se produce cuando la persona infectada tose o

estornuda, estimándose que al toser se producen aproximadamente 3.000 gotas. Éstas infectan directamente a otras personas mediante su inhalación o pueden contaminar superficies, ropa o la piel. La contagiosidad es mayor durante las primeras semanas de la infección, aunque esto depende del grado de competencia inmunitaria del huésped, ya que los inmunodeprimidos pueden contagiar durante meses después de la infección.

El tamaño de las gotas procedentes de secreciones de la persona infectada también es variable y conlleva implicaciones a la hora de la transmisión. Las gotas de mayor tamaño, superiores a 5 μm , tienden a depositarse rápidamente en superficies o en la piel, mientras que las de menor tamaño, inferiores a 5 μm , pueden transportarse a distancia mediante flujos de aire. La transmisión aérea o en aerosol de las partículas pequeñas las hace más susceptibles de ser inhaladas profundamente, alcanzando las vías aéreas finas del tracto respiratorio inferior. La inhalación de estas microgotas conlleva un mayor nivel de gravedad de la enfermedad [16].

La viabilidad del virus en superficies depende del material, siendo más prolongada en superficies no porosas, donde pueden mantenerse hasta 6 horas, mientras que, en superficies porosas como papel, cartón o tela, la viabilidad suele ser de 2 horas. En guantes, el virus permanece activo hasta 5 horas, pudiendo ser diseminado en este periodo y contaminar otras superficies; en cambio, en la piel su actividad no supera los 30 minutos. Se desconoce por ahora la viabilidad del virus en las gotas aéreas (figura 7) [16].

No se ha identificado un reservorio animal del VRS humano, por lo que la única fuente de contagio es la persona infectada, siendo el mecanismo de transmisión principal los góticulas respiratorias y las superficies contaminadas, principalmente las manos y los objetos contaminados por secreciones. Ésta es la razón por la que las medidas higiénicas constituyen la mejor forma de frenar el contagio con el lavado de manos en el ámbito

doméstico, y asociado al uso de guantes, batas protectoras, mascarillas y medidas de aislamiento de contacto en el medio hospitalario, guarderías, residencias y otros centros.

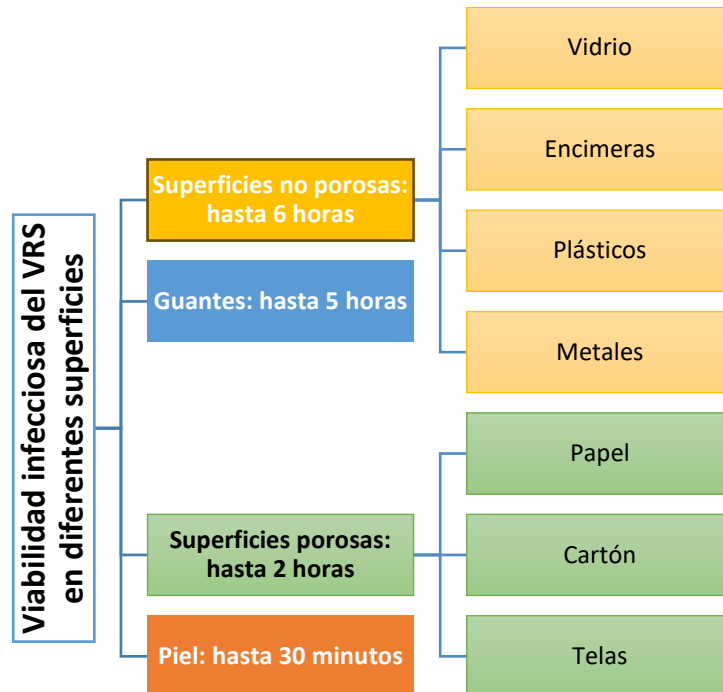


Figura 7. Viabilidad del virus respiratorio sincitial (VRS) en las diferentes superficies. Elaboración propia.

El VRS contacta con la conjuntiva ocular, la mucosa de la nariz o la boca, infectando las células epiteliales de las vías respiratorias superiores y propagándose al sistema respiratorio inferior y a los bronquiolos, donde consigue una replicación viral más efectiva. El contacto del VRS mediante su adhesión se produce gracias a la acción de la proteína G, después la proteína F contacta con su receptor para fusionarse. Una vez formado el complejo de fusión helicoidal, entra en el citoplasma y comienza la replicación viral. Una vez completada la replicación y el ensamblaje de nuevas partículas virales, el huésped se considera infeccioso y posee capacidad de infectar a otros individuos, que

serán contagiosos mientras estén eliminando el virus, lo que comienza aproximadamente a las 24 horas de la infección [11]. La eliminación es muy variable y se relaciona con la edad del huésped, la gravedad de la infección y el estado de inmunidad del infectado. Normalmente, los adultos eliminarán el virus a los 3-7 días después de la infección, mientras que los bebés menores de 6 meses pueden tardar alrededor de 14 días en infecciones leves y hasta 3 semanas en los cuadros graves (figura 8). En cambio, la inmunosupresión condiciona la eliminación del virus durante varios meses después de la infección [16]. La propagación del virus es muy fácil gracias a la duración variable de la eliminación del virus, desde los 7 días hasta meses; además, los huéspedes asintomáticos no serán conscientes de su contagiosidad y no extremarán las medidas de prevención.

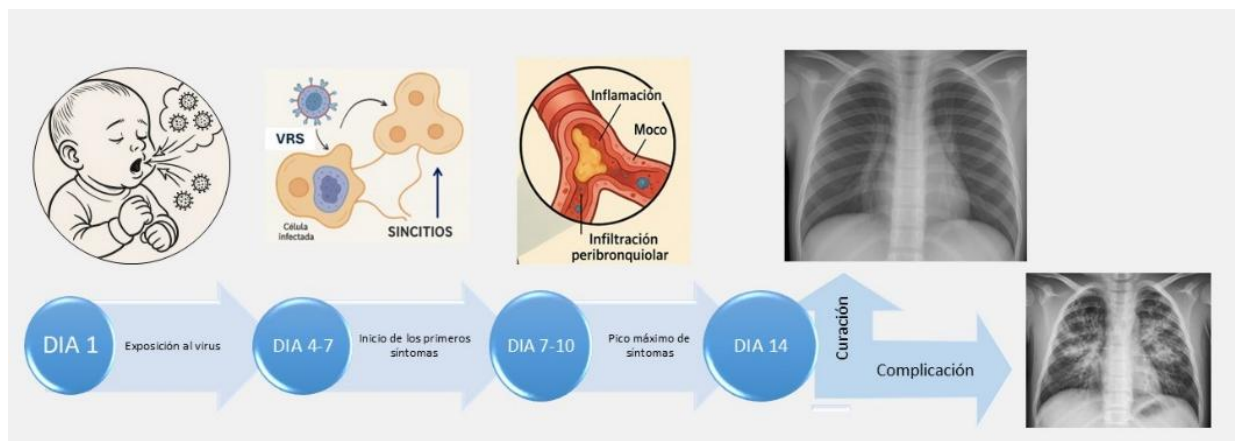


Figura 8. Evolución de la infección por virus respiratorio sincitial (VRS). Elaboración propia usando imágenes que creadas el 24 de julio de 2025 por generador de imágenes de OpenAI.

Los síntomas dependen de la localización del epitelio infectado. Si se limita a las vías aéreas superiores, los síntomas serán más leves, siendo similares a un resfriado común con rinorrea, congestión nasal, tos, estornudos y fiebre, entre otros. En cambio, si afecta

a las vías respiratorias inferiores puede cursar con síntomas más graves como disnea, taquipnea, sibilancias, bronquiolitis o neumonía. Una vez infectadas, las células epiteliales del tracto respiratorio inferior sufren un daño mediado por una cascada de señalizaciones que favorecen el reclutamiento de las células inmunitarias. La inmunopatología asociada al VRS se caracteriza por la expresión de citoquinas proinflamatorias y una infiltración perivascular y peribronquial de células mononucleares, principalmente neutrófilos, monocitos/macrófagos y linfocitos. Se desencadena una inflamación desproporcionada en las vías aéreas mediada por broncoconstrictores y sustancias proinflamatorias, contribuyendo al daño pulmonar. Se cree que esta inflamación excesiva desencadena una respuesta de células T desequilibrada y patógena [11] [16]. En niños, el cuadro de bronquiolitis es la forma más característica y es fruto de un proceso inflamatorio a nivel bronquiolar, que cursa con necrosis y descamación epitelial, asociado a edema e hipersecreción, debido al daño celular provocado por el VRS. La enfermedad está bien estudiada en niños, pero hay escasos estudios en adultos. Es posible que la patogénesis sea similar, con sutiles diferencias debido a las características del adulto, su estado inmunitario y la influencia de la inmunosenescencia [16].

1.5. FORMAS CLÍNICAS

La presentación clínica de la infección por VRS difiere según el grupo de edad y el estado inmunitario del huésped, cursando desde ausencia de síntomas hasta formas muy graves. Aunque la presentación de los síntomas varía de un individuo a otro, la mediana de tiempo suele mantenerse estable. El inicio de los síntomas suele desarrollarse alrededor de los 7 días tras la exposición al VRS, lo que se denomina fase de incubación o fase de eclipse, donde la contagiosidad ya está presente. Los individuos que permanecen asintomáticos o

con síntomas muy leves, alrededor del 40% del total de infectados, también pueden propagar la infección. El hecho de no presentar síntomas durante la fase de eclipse y el periodo prodrómico implica una mayor transmisión del virus, ya que el individuo desconoce su condición infecciosa y no evita el contacto con otras personas.

Una vez iniciados los síntomas, la mayoría de los infectados comenzará a mejorar a partir de 2 semanas y la contagiosidad durará entre 3 y 8 días. Sin embargo, en poblaciones de riesgo, como bebés prematuros, lactantes, ancianos o inmunodeprimidos, es frecuente que la evolución sea más tórpida y pueden seguir contagiando semanas incluso después de la resolución de los síntomas (figura 9) [16].

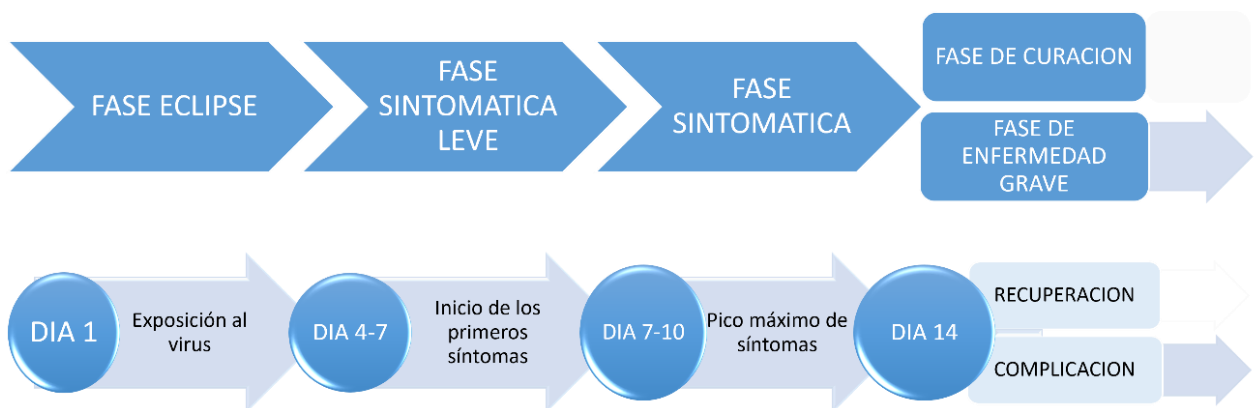


Figura 9. Cronograma clínico de la infección por virus respiratorio sincitial (VRS).

Elaboración propia.

1.5.1 Niños

Los síntomas iniciales de la infección por VRS son similares en todos los grupos, pero el curso de la enfermedad difiere en función de las características del huésped. Al inicio presentan congestión nasal leve a moderada, rinorrea y fiebre a los pocos días de la exposición, seguida de una tos que puede comenzar seca y volverse productiva en los

siguientes días. En caso de reinfecciones, estos síntomas pueden durar varias semanas y luego resolverse. En cambio, en bebés de 2-3 meses, pueden evolucionar una forma más grave, con compromiso pulmonar potencialmente mortal, apnea, dificultad respiratoria y sibilancias, lo que conlleva ingreso hospitalario y frecuentemente necesidad de ventilación mecánica [16].

En aproximadamente un tercio de los lactantes, la infección progresa a la vía aérea inferior. La bronquiolitis es el cuadro más característico en lactantes con infección por VRS, pero también pueden desarrollarse otras formas clínicas como neumonía o laringotraqueobronquitis. La bronquiolitis se presenta después de un periodo inicial de síntomas de vía aérea superior, consistentes en congestión nasal, tos y rinorrea de alrededor de 3 días de duración. A continuación, aparece fiebre, sibilancias, crepitantes y aumento del esfuerzo respiratorio, con los signos característicos de aleteo nasal, retracción de la pared torácica y taquipnea. Existen otras formas clínicas asociadas como la apnea, la faringitis o los vómitos. En lactantes muy pequeños, los síntomas pueden ser hipotonía, letargo y dificultad para la alimentación (figura 10). Existen descritas formas extrapulmonares pero son muy poco frecuentes. En algunos casos, tras la bronquiolitis pueden persistir cuadros de hiperreactividad bronquial y sibilancias recurrentes hasta la edad adulta. Las complicaciones más frecuentes de la infección grave por VRS en lactantes son las atelectasias e infiltrados pulmonares parcheados. La otitis media es otra complicación común. La aparición de neumonía puede atribuirse al VRS o en mayor medida a sobreinfección bacteriana. Menos frecuentes son las complicaciones neurológicas como apneas centrales, convulsiones, encefalopatía, hiponatremia, arritmias, letargo o hepatitis (figura 11) [5] [16].

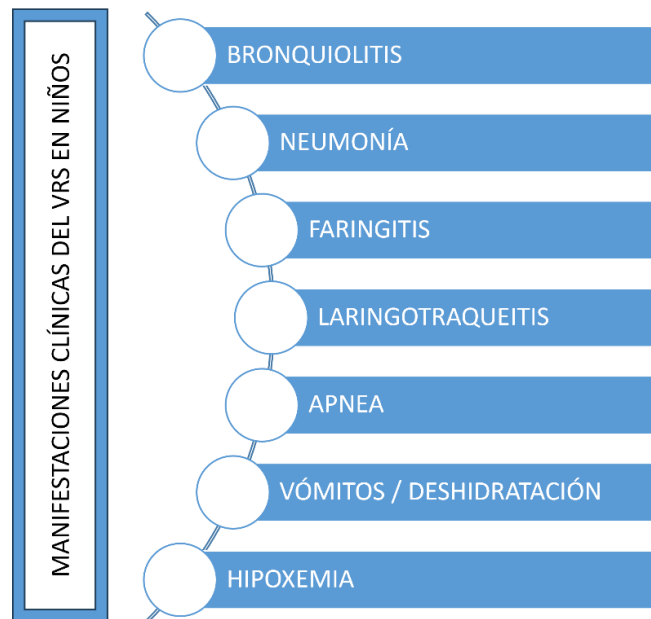


Figura 10. Manifestaciones clínicas y complicaciones asociadas al virus respiratorio sincitial (VRS) en lactantes. Elaboración propia.

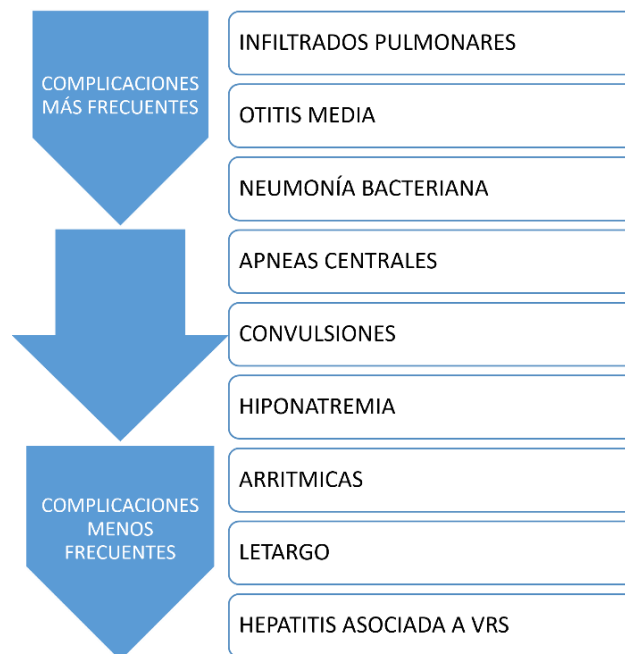


Figura 11. Complicaciones de la infección grave por el virus respiratorio sincitial (VRS) en lactantes. Elaboración propia.

La infección por VRS puede conllevar secuelas a largo plazo para la función respiratoria. Aunque no se ha establecido una clara causalidad, sí existe una relación consistente con la enfermedad sibilante y el asma en la infancia y con la progresiva disminución de la función pulmonar a lo largo de la infancia y en la edad adulta. Algunos autores consideran que el estímulo patogénico del VRS sobre el epitelio pulmonar, dañándolo, desestructurando la barrera mucociliar y modulando de forma anómala las respuestas inmunitarias pulmonares locales, favorece una hiperreactividad de las vías respiratorias [5]. Al igual que la mayoría de las enfermedades, el asma no tiene una única causa, sino que se desarrolla como resultado de factores endógenos y múltiples exposiciones exógenas que, combinadas, influyen en el desarrollo de la enfermedad, siendo la infección por VRS un importante factor de riesgo exógeno para el asma bronquial. La infección de vías respiratorias bajas o bronquiolitis por VRS se asocia con un riesgo de padecer asma entre 2 y 12 veces superior. Existe evidencia sólida de que el VRS es un factor de riesgo frecuente y potencialmente modificable para el desarrollo de asma bronquial en la primera infancia. Los posibles mecanismos incluyen un efecto directo sobre la barrera epitelial y un efecto indirecto mediado por la alteración de las respuestas inmunitarias de las mucosas y a nivel sistémico [17]. Los estudios también muestran una asociación entre la pérdida de función pulmonar y las infecciones de vías respiratorias inferiores graves por VRS, con un patrón obstructivo persistente o recurrente [17].

1.5.2 Adultos

En general, la infección por VRS en adultos comienza con congestión nasal y rinorrea para posteriormente continuar con tos. La mayoría de los síntomas son inespecíficos, como rinitis, odinofagia, fiebre y malestar, mientras que los síntomas de infección de vías respiratorias inferiores incluyen tos y expectoración, además de disnea y sibilancias. En

los casos de enfermedad grave, pueden asociarse hemoptisis y dolor torácico (figura 12). Los cuadros leves presentan una duración aproximada de 7-14 días con disnea, pudiendo persistir una tos residual algunos días más [5].

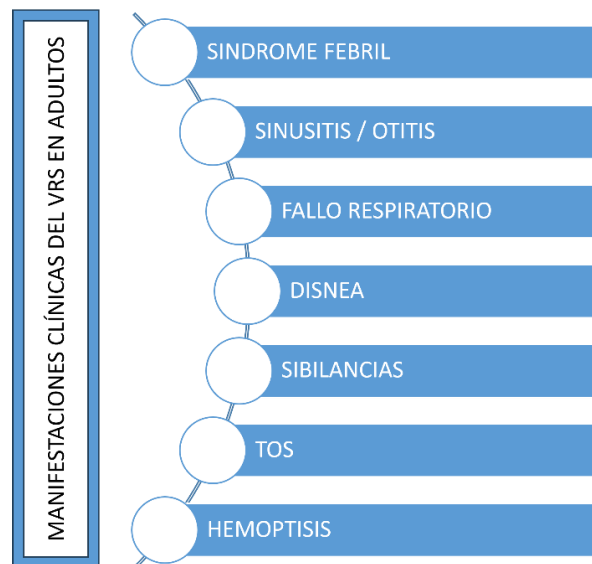


Figura 12. Manifestaciones clínicas del virus respiratorio sincitial (VRS) en adultos. Elaboración propia.

En cambio, en personas mayores de 65 años, la forma clínica suele ser de mayor gravedad y con más tasa de complicaciones. Así pues, en algunos pacientes, tras la fase inicial a los 3-4 días, comienzan los síntomas del tracto respiratorio inferior como tos, aumento de la expectoración, presencia de sibilancias y disnea, a veces inicio de taquipnea e hipoxemia [16]. También los pacientes inmunocomprometidos presentan una enfermedad más grave, que se asocia a una morbimortalidad marcadamente superior [16]. La gravedad de la enfermedad en inmunodeprimidos se correlaciona estrechamente con el grado de compromiso inmunológico. Los receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas son los que presentan mayor riesgo, con tasas de neumonía de hasta el 79% y con mortalidad del 78%. Además de los síntomas comunes se ha observado, en

pacientes inmunocomprometidos una mayor predisposición a otitis y a sinusitis, un dato útil para diferenciarlo de otras viriasis como el citomegalovirus [5]. La infección por VRS se asocia con un deterioro de la enfermedad cardiorrespiratoria subyacente, pudiendo precipitar crisis asmáticas, agudizaciones de EPOC o descompensación de IC. Se estima que alrededor del 20% de las agudizaciones de EPOC están causadas por VRS, pudiendo estar infraestimada esta etiología en los casos leves, asintomáticos o en aquellos en los que no se realiza una prueba diagnóstica (figura 13) [5].

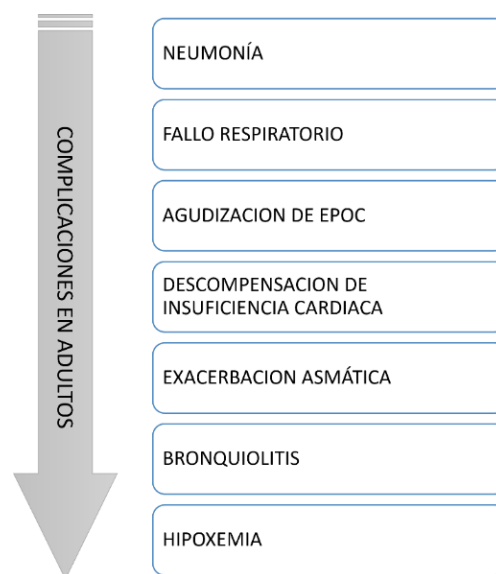


Figura 13. Complicaciones asociadas al virus respiratorio sincitial (VRS) en adultos. Elaboración propia.

La enfermedad por VRS en adultos está menos estudiada que en niños, pero también se asocia a múltiples complicaciones, que son más frecuentes en personas mayores de 65 años e individuos inmunodeprimidos. Los factores predisponentes a enfermedad grave por VRS y complicaciones se relacionan con el envejecimiento, que conlleva un deterioro del sistema inmunitario conocido como inmunosenescencia, además de disminución de la fuerza de los músculos respiratorios, incluido el diafragma, menor eficacia del

aclareamiento mucociliar, reducción del moco protector y pérdida de elasticidad pulmonar. La neumonía y la bronquiolitis también pueden aparecer en adultos, pudiendo además agudizar enfermedades crónicas preexistentes como la EPOC, la IC o el asma. En caso de EPOC o IC, la infección por VRS provoca un empeoramiento de la función respiratoria, que ya partía de un deterioro y, en el caso del asma, la inflamación bronquial ocasionada por el VRS sobre un epitelio bronquial previamente inflamado puede ocasionar broncoespasmo persistente e insuficiencia respiratoria. Estas situaciones pueden conllevar ingreso hospitalario y, en casos graves, ingreso en UCI con necesidad de ventilación mecánica, e incluso el fallecimiento [16].

1.6. POBLACIONES DE RIESGO

1.1. Asma

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que cursa con hiperreactividad bronquial y una obstrucción variable y reversible del flujo aéreo [24]. Los virus respiratorios están implicados tanto en la aparición como en la exacerbación asmática y, entre ellos, el VRS destaca como un factor de riesgo para el desarrollo de asma, así como para desencadenar crisis asmáticas, principalmente en la población pediátrica. El VRS desempeña un papel dual tanto en el desarrollo del asma como en la exacerbación asmática.

La infección por VRS en la infancia presenta un impacto significativo en el desarrollo del asma infantil y su posible persistencia en la edad adulta, ya que el VRS es uno de los patógenos causantes de la bronquiolitis en lactantes y se asocia al desarrollo de asma bronquial, principalmente, tras infecciones graves en el primer año de vida, con un riesgo entre 2 y 5 veces superior a los no infectados. Se estima que el 15% de los casos de asma en la infancia podrían evitarse previniendo la infección por el VRS [12] [25]. Los

mecanismos fisiopatológicos asociados incluyen la alteración de la respuesta inmunitaria del huésped al promover un entorno inflamatorio con eosinofilia, aumento de inmunoglobulina E (IgE) e hiperreactividad bronquial. Además, la infección por VRS puede alterar la maduración de la inmunidad innata, favoreciendo una mayor susceptibilidad a alérgenos ambientales (tabla 1) [26].

Tabla 1. Mecanismos fisiopatológicos de la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) en el asma. Elaboración propia.

ALTERACION DE LA RESPUESTA INMUNITARIA <ul style="list-style-type: none">• Respuesta inflamatoria con eosinofilia, producción de IgE e hiperreactividad bronquial
ALTERACION DE LA INMUNIDAD INNATA <ul style="list-style-type: none">• Aumento de la susceptibilidad del epitelio a alérgenos.
RESPUESTA INFLAMATORIA EXACERBADA <ul style="list-style-type: none">• Daño epitelial respiratorio secundario a replicación viral y citolisis.• Amplificación inflamatoria con activación de mediadores inflamatorios.• Aumento de moco• Disminución del aclaramiento ciliar• Broncoespasmo
HIPOXEMIA <ul style="list-style-type: none">• Bronquiolitis y edema alveolar con disminución de la ventilación y del intercambio gaseoso.

Por otro lado, la infección por VRS en la población asmática es una causa habitual de exacerbación. En niños, se estima que entre el 10 y el 20% de las crisis asmáticas son atribuibles a este patógeno, mientras que, en adultos, la proporción es menor, siendo más frecuentes otras infecciones víricas como la influenza o el rinovirus. Las personas asmáticas son más propensas a padecer infecciones virales graves debido a su respuesta

inflamatoria única, caracterizada por un perfil de citocinas tipo 2. Uno de los mecanismos fisiopatológicos implicados por la infección por VRS, tanto en niños como en adultos, es el daño epitelial tras la infección de las células ciliadas del epitelio bronquial, cuya lesión produce necrosis celular y acumulación de detritus a nivel bronquial. Además, sobre un epitelio bronquial previamente inflamado, el VRS potencia la inflamación de la vía aérea inferior tras la activación de mediadores inflamatorios, con aumento de la producción de moco, disminución del aclaramiento mucociliar, hiperreactividad bronquial y espasmo, lo que desencadena una importante obstrucción del flujo aéreo. Esta respuesta inflamatoria suele ser muy intensa y prolongada en el tiempo, incluso semanas después de la resolución de la infección inicial, con frecuencia con una respuesta pobre y refractaria al tratamiento broncodilatador convencional. Por estos motivos, la población asmática presenta un incremento del riesgo de desarrollar complicaciones tras la infección por el VRS, incluidos mayor riesgo de hospitalización, ingreso en UCI y aumento de la mortalidad [26] [27] [28] [29].

1.2. EPOC

Dentro de las comorbilidades asociadas a mayor gravedad de la enfermedad se encuentra la EPOC, que es una afección pulmonar crónica y heterogénea caracterizada por síntomas respiratorios crónicos como disnea, tos y producción de esputo, consecuencia de una inflamación de las vías respiratorias y de la destrucción de los alvéolos, que condicionan una obstrucción persistente y poco reversible del flujo aéreo, además de una inflamación sistémica concomitante. Esta patología se caracteriza por periodos de exacerbaciones, principalmente asociadas a infecciones respiratorias como la infección por el VRS, que aceleran el deterioro funcional de estos pacientes.

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la exacerbación de la EPOC tras la infección por el VRS son múltiples y complejos. La EPOC implica una inflamación sistémica y una respuesta inflamatoria crónica del tracto respiratorio, que se intensifica ante la exposición a patógenos como el VRS, incrementando la inflamación a nivel bronquial y sistémica. En individuos con EPOC, el epitelio bronquial se encuentra congestionado e hiperreactivo, con una respuesta inmunitaria disfuncional, lo que facilita el contagio y la replicación viral con mayor citotoxicidad y lesión epitelial. El VRS desencadena una intensa infiltración de neutrófilos y liberación de mediadores proinflamatorios, exacerbando la obstrucción bronquial y promoviendo la hipersecreción mucosa ya presentes. Adicionalmente a lo anterior, el VRS deteriora la función de los cilios de las células epiteliales respiratorias favoreciendo la sobreinfección bacteriana. Estos fenómenos que favorecen la oclusión y obstrucción de las vías aéreas de pequeño calibre, con presencia de células necróticas en la luz de la vía aérea, aumento de exudado plasmático, edema peribronquiolar y secreción de moco, comprometen el intercambio gaseoso, provocando hipoxemia y desencadenando vasoconstricción pulmonar hipóxica y aumento del trabajo ventilatorio, para, finalmente, poder provocar fallo respiratorio (tabla 2) [30].

Por lo tanto, la probabilidad de presentar enfermedad grave es mayor en los pacientes con EPOC, así como la probabilidad de ingreso hospitalario, de estancia en UCI y de necesidad de ventilación mecánica no invasiva [31]. Una revisión reciente evidencia, basándose en diferentes estudios epidemiológicos publicados entre 2000 y 2023, que los adultos con EPOC presentan mayor riesgo de enfermedad grave tras infección por VRS, con mayor riesgo de hospitalización, mayores complicaciones y más mortalidad, además de un impacto clínico asociado con un declive acelerado de la función pulmonar tras la infección por el VRS [27].

Tabla 2. Mecanismos fisiopatológicos de la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) en la EPOC. Elaboración propia.

<p>DAÑO EPITELIAL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daño epitelial respiratorio secundario a replicación viral y citólisis. • Obstrucción bronquial por células necróticas, acumulación de moco y alteración del movimiento ciliar.
<p>RESPUESTA INFLAMATORIA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la inflamación preexistente. • Respuesta inflamatoria con acumulación de infiltrado por neutrófilos, macrófagos y linfocitos. • Liberación de citoquinas proinflamatorias.
<p>DESTRUCCION PULMONAR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumenta la degradación de colágeno y elastina favoreciendo el enfisema pulmonar y acelerando la pérdida de función pulmonar.
<p>REMODELADO BRONQUIAL</p> <ul style="list-style-type: none"> • La infección por VRS favorece el daño celular con apoptosis lo que conlleva un remodelado irreversible de las vías aéreas.
<p>IMPACTO FUNCIONAL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deterioro funcional respiratorio secundario a la persistencia de la infección por VRS con persistencia de inflamación pulmonar.

1.3. Insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca es un síndrome fisiopatológico y clínico complejo caracterizado por la incapacidad del corazón para mantener un gasto cardiaca adecuado. Esta condición es un marcado factor de riesgo para el contagio y, sobre todo, para el desarrollo de formas graves por la infección por VRS.

La descompensación de la insuficiencia cardiaca es una de las principales causas de ingreso hospitalario, siendo las infecciones respiratorias, incluyendo las víricas y con predominio en los meses de invierno, uno de los desencadenantes.

La infección por VRS en pacientes con IC produce alteración tanto a nivel pulmonar, cardiaco como sistémico mediante múltiples mecanismos fisiopatológicos

interrelacionados. Además, los pacientes con IC presentan una mayor predisposición a la infección por VRS ya que presentan un sistema inmunológico debilitado, además de un epitelio respiratorio vulnerable debido al edema intersticial y bronquial característico en esta patología. Uno de los principales mecanismos de descompensación de IC tras la infección, es la intensa respuesta inflamatoria local y sistémica, con liberación de citoquinas proinflamatorias que aumentan la permeabilidad vascular y el edema peribronquiolar. Asimismo, la fiebre, la taquicardia y la deshidratación, junto al incremento en la demanda metabólica, favorecen la aparición de edema pulmonar, descompensación hemodinámica, hipotensión y arritmias. Además, la hipoxia secundaria al daño pulmonar y a las alteraciones de la ventilación-perfusión disminuye el aporte de oxígeno al músculo cardíaco generando isquemia miocárdica.

Tabla 3. Mecanismos fisiopatológicos de la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) en la insuficiencia cardiaca (IC). Elaboración propia.

<p>RESPUESTA INFLAMATORIA PULMONAR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daño epitelial respiratorio secundario a replicación viral y citolisis. • Aumento de la permeabilidad vascular y edema peribronquiolar por liberación de mediadores proinflamatorios.
<p>HIPOXEMIA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bronquiolitis y edema alveolar con disminución de la ventilación y del intercambio gaseoso. • Vasoconstricción pulmonar secundaria
<p>CONGESTION PULMONAR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento del edema intersticial y pulmonar preexistente
<p>ACTIVACION NEUROHORMONAL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Activación del sistema simpático por la hipoxia y disminución del gasto cardíaco. • Estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. • Vasoconstricción sistémica, taquicardia, retención hidrosalina y disfunción endotelial.
<p>INFLAMACION SISTÉMICA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liberación de citoquinas proinflamatorias a nivel sistémico con disfunción ventricular asociada.

En pacientes con IC, la infección por el VRS, a través de diferentes mecanismos de daño epitelial, hipoxemia, inflamación (local y sistémica) y activación neurohormonal, rompe el frágil equilibrio hemodinámico de la IC, generando mayor congestión pulmonar, peor intercambio gaseoso, mayor sobrecarga de volumen y sufrimiento miocárdico.

En consecuencia, estos pacientes representan una población de riesgo para padecer enfermedad grave por VRS, con una estancia hospitalaria más prolongada, un mayor uso de ventilación mecánica, una mayor estancia en UCI y una mortalidad incrementada (tabla 3) [30] [32] [33].

1.7. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por VRS se realiza mediante una historia clínica, un examen físico y la realización de pruebas complementarias. En la historia clínica se deben recoger los síntomas del paciente, incluyendo la cronología de estos, además de datos adicionales como la convivencia con otros individuos con síntomas similares en el entorno cercano o la existencia de contactos en guardería, escuela o domicilio del paciente. Se completa con un examen físico, en el que los hallazgos estarán condicionados a la gravedad de la enfermedad. En grados leves, las constantes serán normales o podrá haber febrícula o fiebre, y se encontrará, habitualmente, rinorrea y rinitis. En cambio, en las formas más graves, las constantes vitales pueden estar alteradas existiendo taquipnea, taquicardia, fiebre, hipotensión o hipoxemia. También puede aparecer una auscultación pulmonar patológica con sibilancias y/o crepitantes. A la exploración visual en niños, los hallazgos característicos de dificultad respiratoria son el aleteo nasal, el tiraje costal y la retracción supra y subesternal, así como la taquipnea y el quejido espiratorio, entre otros datos de dificultad respiratoria. Otro signo que podemos visualizar es la cianosis peribucal o ungueal, siendo un dato de hipoxia y lo podemos encontrar en formas más graves de la

infección por VRS. En cambio, en adultos, los signos observados pueden ser movimientos rápidos del tórax con descoordinación toraco-abdominal, uso de la musculatura respiratoria accesoria, respiración ruidosa, espiración alargada y habla entrecortada, entre otros.

El diagnóstico etiológico precisa de la realización de pruebas complementarias para determinar el origen del cuadro clínico, para confirmar la presencia del VRS y también para valorar la existencia de complicaciones. Las técnicas de detección del VRS se describen en el apartado siguiente. El resto de las pruebas a realizar en casos graves incluyen analítica sanguínea con hemograma, bioquímica básica con marcadores inflamatorios, gasometría arterial en casos seleccionados, y radiografía de tórax. En los casos leves, suele evitarse su realización, sobre todo en menores de 2 años. Los patrones radiológicos no permiten diferenciar con fiabilidad la etiología vírica, bacteriana o inflamatoria, pero permiten identificar complicaciones. Los hallazgos radiológicos en niños suelen ser opacidades centrales y engrosamiento peribronquial, a diferencia de adultos, que suelen presentar opacidades alveolares bilaterales, asociadas o no a cambios intersticiales. En caso de necesitar una prueba más específica, en la tomografía computerizada (TC) suele aparecer un patrón con opacidades en vidrio deslustrado, nódulos, pequeñas áreas focales de consolidación y engrosamiento de la pared bronquial.

1.7.1. Técnicas de análisis

La historia clínica, la exploración física y las pruebas complementarias no permiten diferenciar con certeza las diferentes infecciones virales o bacterianas, por lo que se necesitan técnicas de análisis. El diagnóstico de la infección por VRS ha evolucionado, desde las técnicas clásicas y lentas basadas en cultivos a las más modernas fundamentadas en las detecciones moleculares. En los últimos años, se han implementado múltiples

técnicas diagnósticas. En el ámbito pediátrico, no se recomienda el uso rutinario de las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la bronquiolitis por VRS en la práctica clínica. Esto se debe, entre otros motivos, a su limitado impacto en las decisiones terapéuticas y pronóstico de la infección por VRS. Además, en niños, la detección del virus en secreciones suele ser menor que en adultos con un rendimiento diagnóstico bajo [4]. Ante esta situación, las guías de pediatría recomiendan restringir la realización de los test de diagnóstico rápido de VRS a los niños ingresados. Pero la comodidad de estas pruebas, su bajo precio y la rapidez en obtener los resultados, entre 15 y 30 minutos, además de no precisar personal especializado, han favorecido que su uso esté cada vez más extendido en el ámbito domiciliario y en los centros sanitarios [34]. En adultos, en cambio, su rendimiento diagnóstico es mayor, porque la carga vírica en secreciones respiratorias es más elevada, la eliminación más lenta y conocer el patógeno ayuda a prevenir contagios intrahospitalarios, evita el uso innecesario de antibióticos y permite anticipar posibles complicaciones [4]. En cualquier caso, tras la pandemia por COVID-19, su disponibilidad en centros hospitalarios se ha ampliado y se ha generalizado su uso en la práctica habitual [34].

La detección del VRS puede realizarse mediante métodos de cultivo o mediante detección de antígenos o ácidos nucleicos. Los métodos de cultivo viral son eficientes y completos, ya que permiten identificar cepas y realizar la caracterización genética; sin embargo, el plazo de entrega es de 3 a 7 días y requiere personal experto. Además, precisan de un correcto almacenamiento y transporte de la muestra, para evitar que el virus pierda su infectividad [5].

La detección de antígenos se basa en la identificación de fragmentos antigénicos del VRS mediante la observación al microscopio de proteínas marcadas con fluorescencia directa (DFA) o utilizando una prueba de detección rápida de antígenos (RADT) mediante un kit

comercial. El DFA presenta mayor precisión y su resultado está disponible en menos de una hora, pero requiere de personal con experiencia. Además, presenta una sensibilidad y especificidad del 94 y 96% respectivamente, en comparación con la PCR. En cambio, las RADT presentan una mayor facilidad de uso, posibilidad de aplicación en el área doméstica y un resultado en tan solo 10 minutos. Su sensibilidad ronda el 80-90%, pero su rendimiento puede verse afectado por cargas virales bajas, con mayor probabilidad de resultados falsos, además de que no es rentable en los casos de menor carga vírica en secreciones [5].

Las herramientas moleculares como la prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) ofrecen ventajas en velocidad y precisión sobre el cultivo viral y la RADT. Los métodos moleculares de PCR en tiempo real son más caros y de uso exclusivo en centros sanitarios. En la actualidad, las pruebas de PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR) son las más utilizadas en España, porque su sensibilidad es similar para detectar VRS en medio hospitalario y comunitario, tanto en adultos como en niños, por lo que su rendimiento es alto [5]. No obstante, su rentabilidad diagnóstica se ve influida por la cantidad de virus presente en los fluidos respiratorios remitidos al laboratorio. Tradicionalmente, la muestra obtenida de aspirados nasofaríngeos era el método de referencia para el diagnóstico de la infección por VRS, pero actualmente se han obtenido resultados similares en comparación con el exudado nasofaríngeo, siendo este último el más usado. El tipo de hisopo también influye en los resultados, ya que la presencia de células epiteliales infectadas aumenta la rentabilidad. Así, un hisopo más flocado obtendrá mayor número de células y material. También las características del huésped influyen en el rendimiento de las muestras, ya que los pacientes inmunodeprimidos presentan una menor carga vírica en la vía aérea superior, con mayor tasa de falsos

negativos en muestras nasofaríngeas, mientras que en muestras de secreciones de vías respiratorias inferiores pueden resultar positivas (tabla 4) [5].

Tabla 4. Técnicas diagnósticas de la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS).

Elaboración propia.

Técnica	Tiempo	Ventajas	Desventajas
CULTIVO CELULAR	3-7 días	Identificación de cepas y caracterización genética.	Requiere personal experto
PCR	1-4 horas	Muy sensible Cuantitativas	Más caros Uso exclusivo hospitalario
IF	1 hora	Rápida	Requiere personal experto
Test rápidos de antígenos	Minutos	Rápida. Fácil de usar.	Alta tasa de falsos negativos

1.8. TRATAMIENTO

A pesar de la búsqueda de terapias que modifiquen la evolución de la infección por VRS, ningún tratamiento ha demostrado beneficio antiviral clínico y la actuación terapéutica de referencia usada actualmente es el tratamiento sintomático. La mayoría de los pacientes sólo requieren hidratación y antipiréticos, mientras que las formas graves de la infección pueden necesitar medidas de soporte intensivo hospitalario e incluso ingreso en UCI [5] [12]. Las principales actuaciones médicas hospitalarias según las necesidades de cada paciente incluyen la oxigenoterapia, la ventilación mecánica no invasiva y la hidratación mediante acceso venoso o por sonda nasogástrica [5] [16]. En niños, el uso de corticoides sistémicos, inhalados, broncodilatadores y adrenalina nebulizada no ha demostrado eficacia y no están recomendados; únicamente en adultos con antecedentes de enfermedad pulmonar subyacente, los corticoides sistémicos, los corticoides nebulizados

y los broncodilatadores forman parte del tratamiento [5]. Por otro lado, los antibióticos solo se administran en caso de sobreinfección bacteriana, la cual es excepcional en niños, por lo que no se recomienda el uso de antibioterapia en ellos de forma rutinaria [5] [16].

La terapia antiviral frente al VRS es difícil de aplicar en la vida real, debido a la estrecha ventana de oportunidad para inhibir la entrada del virus en la célula o su replicación, ya que sucede habitualmente antes del inicio de los síntomas. En estudios de provocación en individuos sanos, la carga viral alcanza su máximo a los 5-6 días y los síntomas alcanzan su pico máximo aproximadamente un día después. Si el tratamiento antiviral no se inicia antes del 4º día de la infección, el efecto es escaso. Sin embargo, en pacientes inmunodeprimidos o con comorbilidades, la dinámica viral puede verse modificada y el inicio del tratamiento más allá de ese punto puede ser aún eficaz en esta población de riesgo [13].

En la actualidad, no existen antivirales específicos de eficacia clínica probada. La rivabirina es un antiviral de amplio espectro que inhibe la replicación del VRS, siendo el único antiviral autorizado en el tratamiento del VRS en niños, con nivel de evidencia científica bajo. Se usa en casos de infección por VRS grave, principalmente en receptores de trasplantes y otros grupos de riesgo, aunque su eficacia sólo se ha documentado en pacientes receptores de células madre hematopoyéticas o neoplasias hematológicas malignas. Los estudios demuestran que el inicio temprano del tratamiento es más efectivo tras el inicio de la sintomatología [16]. Debido a la limitada opción terapéutica, existe un aumento en la investigación antiviral, pero con resultados discretos hasta el momento [4] [13]. Otras opciones terapéuticas frente a la infección por VRS son las inmunoglobulinas, tanto específicas como inespecíficas del VRS, pero tampoco se ha demostrado su beneficio [5]. Por otro lado, las terapias inmunomoduladoras podrían ser beneficiosas para algunas personas con enfermedad por VRS grave. El uso de la azitromicina, un

antibiótico macrólido con propiedades inmunomoduladoras, no ha demostrado eficacia significativa, pero el uso de claritromicina en bebés, sí ha demostrado reducción en la estancia media, en la necesidad de oxigenoterapia domiciliaria y en la broncodilatación, así como disminución de reingresos por broncoespasmo en los 6 meses siguientes al episodio de bronquiolitis [5]. En conjunto, podemos concluir que hoy en día no se dispone de un tratamiento antiviral eficaz para la infección por el VRS (figura 14).

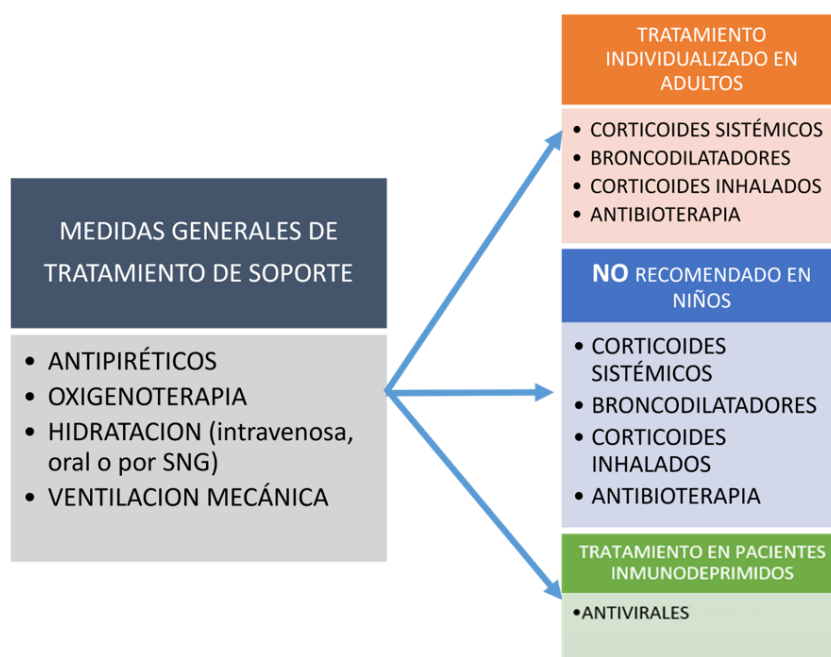


Figura 14. Opciones terapéuticas para el virus respiratorio sincitial (VRS). Elaboración propia.

1.9. PREVENCIÓN

La prevención de la infección por VRS se fundamenta en la combinación de medidas higiénicas, inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales y vacunación, con una estrategia a 3 niveles. Históricamente, el desarrollo de medidas preventivas ha sido un desafío debido a múltiples mecanismos, la capacidad del virus para evadir la respuesta

inmunitaria del huésped, la ausencia de una memoria inmunológica completa tras la infección y la inmunidad inmadura de los lactantes entre otros. En la actualidad, la búsqueda de medidas seguras y eficaces para evitar la enfermedad grave por el VRS continúa siendo un reto, ya que deben demostrar su eficacia en condiciones de vida real en la prevención de la enfermedad por el VRS en lactantes e implantarse en las estrategias de salud pública.

Como primera actuación preventiva, destacan las medidas higiénicas con el lavado de manos, la distancia de seguridad con las personas que tienen síntomas respiratorios y el uso de medidas de contención, por ejemplo, pañuelos, para no expandir las secreciones respiratorias al toser o estornudar, mantener la higiene de superficies de uso cotidiano como mesas, tiradores o juguetes, evitar la exposición al humo de tabaco y reducir el hacinamiento en estancias cerradas y poco ventiladas. Durante la pandemia de COVID-19 se redujo la transmisión del VRS debido a las medidas establecidas que incluyeron distanciamiento social, cuarentenas, uso de mascarillas y lavado de manos [12] [14]. Las personas con mayor riesgo de complicación por la infección por VRS deben extremar estas medidas preventivas. En estos grupos de riesgo se encuentran los inmunodeprimidos, las personas mayores de 75 años y aquellas mayores de 60 años con patologías crónicas como enfermedades pulmonares, cardíacas, enfermedad renal avanzada, obesidad mórbida o las personas institucionalizadas [14].

La actuación preventiva en menores se fundamenta en la inmunización pasiva de los lactantes y la inmunización activa de las gestantes. Su objetivo principal es la prevención de los casos graves y la reducción de las hospitalizaciones. Para la inmunización pasiva se dispone de anticuerpos monoclonales contra el VRS. En España, se administra nirsevimab para los lactantes menores de 1 año y para menores de 24 meses de alto riesgo al inicio de la temporada de otoño-invierno. El 31 octubre de 2022 se autorizó en la Unión

Europea la comercialización de este tratamiento, el primer anticuerpo monoclonal indicado para la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores producida por el VRS. Según los datos de la vigilancia epidemiológica de VRS, en la temporada 2023-2024, se observó una reducción del 71-77% en el número de hospitalizaciones, lo que supuso entre 7.510 y 10.213 hospitalizaciones evitadas y un riesgo incrementado entre el 81-84% en lactantes que no la recibieron frente a los que sí. En la tabla 5 se muestran las indicaciones de administración en España, según las recomendaciones del Ministerio de Sanidad [6] [35].

Tabla 5. Indicaciones para la inmunización pasiva en población infantil general (5A) y en población infantil de alto riesgo (5B). Elaboración propia.

POBLACIÓN INFANTIL GENERAL	POBLACIÓN INFANTIL DE ALTO RIESGO
<ul style="list-style-type: none"> • Menores de 6 meses al inicio de la temporada de VRS (nacidos de abril a septiembre). • Recién nacidos en la temporada de VRS en las primeras 24-48 horas (nacidos de octubre a marzo). 	<ul style="list-style-type: none"> • Menores de 24 meses recibirán una dosis al inicio de cada temporada de VRS cuando cumplan los siguiente requisitos: • PREMATUROS < 35 SEMANAS • CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS • NEUMOPATÍAS • CIRUGÍAS CARDIACAS • INMUNODEPRIMIDOS

Para la inmunización activa durante el embarazo, se administra una única dosis de la vacuna Abrysvo® a gestantes entre la semana 24-36 de embarazo. Esta vacuna, incluida en el calendario vacunal gratuito en España, previene la enfermedad por VRS, reduciendo la enfermedad grave y las hospitalizaciones a través de la inmunidad pasiva que aportan los anticuerpos maternos transferidos al bebé mediante la placenta. En el ensayo clínico

de fase 3, la vacuna ha mostrado una eficacia del 81,8% en la prevención de la infección grave y del 69,7% frente a la hospitalización por VRS en los primeros 90 días de vida [6] [36].

Para la prevención en adultos, actualmente existen 3 vacunas autorizadas en la Unión Europea, Arexvy®, Abrysvo® y mRESVIA®, indicadas para la inmunización activa de personas a partir de los 60 años de edad frente a la infección por el VRS. Arexvy® ha demostrado, en su ensayo pivotal, una eficacia del 62.9% frente a la infección de vías respiratorias bajas y un 67.4% de eficacia frente a la infección grave a lo largo de 3 temporadas. Abrysvo® ha mostrado un 78% de eficacia acumulada en 2 temporadas y mRESVIA® reportó un 80% de eficacia inicial y un 56% al año en su ensayo en fase 3. Se recomienda su administración al final del verano antes del inicio de la temporada estacional del VRS. Los estudios muestran una disminución gradual de la eficacia, aunque no existe consenso sobre las recomendaciones de revacunación (tabla 6) [14].

Tabla 6. Indicaciones de las diferentes vacunas frente al virus respiratorio sincitial (VRS).

Elaboración propia.

Vacuna	Indicaciones autorizadas en adultos	Posología
Arexvy®	Inmunización activa para prevenir enfermedad del tracto respiratorio inferior causada por VRS en ≥ 60 años y en 50-59 años con mayor riesgo (EPOC, ICC, ERC, inmunodepresión, etc.)	Dosis única i.m. (0,5 ml)
Abrysvo®	Inmunización activa para prevenir enfermedad del tracto respiratorio inferior por VRS en ≥ 18 años (además de la indicación maternal)	Dosis única i.m. (0,5 ml)
mResvia®	Inmunización activa para prevenir enfermedad del tracto respiratorio inferior por VRS en ≥ 60 años (ampliación a 18-59 años de riesgo en trámite ante EMA/PRAC)	Dosis única i.m. (0,5 ml)

Es importante monitorizar las variaciones epidemiológicas tras la vacunación, principalmente cuantificar el número de visitas a las consultas de atención primaria,

urgencias, número de hospitalizaciones, ingresos en UCI y tasa de mortalidad. Por el momento no se dispone de resultados desde su implantación. En población de riesgo sería oportuno analizar si la vacunación reduce los episodios de descompensación de su enfermedad de base, la variación en la calidad de vida o el grado de dependencia [6] [14].

1.10. COSTE SANITARIO

Los costes de la infección por el VRS dependen de la gravedad de la enfermedad y de la necesidad de ingreso hospitalario convencional o en UCI y de los recursos asistenciales empleados. Los costes en pacientes que no requieren hospitalización suelen ser limitados mientras que en aquellos que requieren ingreso hospitalario, especialmente si es prolongado, son mucho más elevados [13]. No obstante, el impacto económico y sanitario trasciende al episodio agudo, ya que los niños con antecedentes de infección por VRS tienen hasta 3 veces más probabilidad de desarrollar episodios recurrentes de enfermedad sibilante o asma [37] y, en adultos, una agudización infecciosa puede conllevar el riesgo de nuevas agudizaciones en los años siguientes. En España, el coste anual estimado por hospitalización de menores de 2 años por VRS es de 19,6 millones de euros para el Sistema Nacional de Salud, con un coste medio de hospitalización por caso de 3.054 euros [38]. Los costes anuales totales de las hospitalizaciones atribuibles al VRS en adultos en el periodo 2016-2019 en España se estimaron en 194 millones de euros, el doble que los de la gripe y aumentaron un 11% durante el período de estudio. En 2019, el coste se concentró principalmente en adultos mayores de 60 y de 70 años con el 91 % y el 82 %, respectivamente, del total de costes [39].

Es importante cuantificar con precisión la carga real atribuida a la infección por VRS para promover una atención más eficaz e implementar medidas preventivas que disminuyan la presión asistencial y los costes directos e indirectos.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Justificación del estudio

La epidemiología de la infección por VRS en poblaciones específicas, como el asma bronquial, la EPOC o la IC, no está bien caracterizada. Conocer las características de los pacientes con enfermedades crónicas como el asma bronquial, la EPOC o la IC, que ingresan con infección por VRS, es crucial para diseñar estrategias de salud pública de carácter preventivo frente a dicha infección, así como para establecer prioridades en poblaciones vulnerables.

2.2. Hipótesis del estudio

La infección por el VRS en enfermedades cardiorrespiratorias como el asma bronquial, la EPOC y la IC ha estado infradiagnosticada durante años, y constituye una causa frecuente de ingreso hospitalario. Conocer las características de los pacientes hospitalizados con enfermedades cardiorrespiratorias e infección por VRS a lo largo del tiempo nos ayudará a comprender la evolución de la enfermedad y las características asociadas a una mayor gravedad de la infección por VRS.

Hipótesis principal:

Los pacientes hospitalizados con enfermedades cardiorrespiratorias, asma bronquial, EPOC e IC, ingresados con infección por VRS, presentan una mayor gravedad en relación con el mismo grupo de pacientes sin infección por VRS.

Hipótesis secundarias:

- A lo largo del periodo analizado (2016-2022), los pacientes hospitalizados con enfermedades cardiorrespiratorias, asma bronquial, EPOC e IC, han aumentado progresivamente.

- Los pacientes hospitalizados con enfermedades cardiorrespiratorias, asma bronquial, EPOC e IC, e infección por VRS presentan una mayor gravedad, con mayor uso de recursos sanitarios, una estancia hospitalaria más prolongada y mayor probabilidad de ingreso en UCI.

- Los pacientes hospitalizados con enfermedades cardiorrespiratorias, asma bronquial, EPOC e IC, e infección por VRS presentan una mayor mortalidad y mayores costes sanitarios.

2.3. Objetivos

1. Describir las tendencias a lo largo del periodo entre 2016 y 2022 en las hospitalizaciones de pacientes con enfermedades cardiorrespiratorias como el asma bronquial, la EPOC y la IC, que también presentan infección por el VRS.

2. Analizar, en pacientes con dichas enfermedades cardiorrespiratorias e infección por el VRS, las características demográficas, las comorbilidades, el uso de procedimientos terapéuticos, la estancia hospitalaria, los costes y la mortalidad intrahospitalaria del periodo 2016-2022.

3. Comparar las características y los resultados de la hospitalización en sujetos con las enfermedades cardiorrespiratorias mencionadas emparejados por año de ingreso, edad y sexo, con y sin infección por el VRS, entre 2016 y 2022.

4. Identificar las variables asociadas con la mortalidad hospitalaria en paciente con asma bronquial, EPOC e IC, según la presencia o ausencia de infección por el VRS.

3. ARTÍCULOS PUBLICADOS







3.1. PRIMER ARTÍCULO

Este artículo da cumplimiento al objetivo de la tesis consistente en analizar la población con infección por VRS en niños y personas mayores ingresados con asma en España durante un periodo de 7 años. El trabajo fue publicado en la revista *Viruses* con la participación de un equipo multidisciplinar de autores. Mi contribución principal como primera autora se centró en la concepción del estudio y la redacción de la discusión y la síntesis final con las conclusiones.

Gómez-García RM, Jiménez-García R, López-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, Carabantes-Alarcon D, Zamorano-León JJ, Cuadrado-Corrales N, Jiménez-Sierra A, De-Miguel-Diez J. Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children and Older Patients Hospitalized with Asthma: A Seven-Year Longitudinal Population-Based Study in Spain. *Viruses*. 2024 Nov 7;16(11):1749. Doi: 10.3390/v16111749. PMID: 39599863; PMCID: PMC11599133.

Article

Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children and Older Patients Hospitalized with Asthma: A Seven-Year Longitudinal Population-Based Study in Spain

Rosa María Gomez-García ^{1,†}, Rodrigo Jiménez-García ^{2,†} , Ana López-de-Andrés ^{3,*} ,
Valentín Hernández-Barrera ⁴ , David Carabantes-Alarcon ² , José J. Zamorano-León ²,
Natividad Cuadrado-Corrales ² , Ana Jiménez-Sierra ⁵ and Javier De-Miguel-Diez ¹ 

¹ Respiratory Care Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Universidad Complutense de Madrid, 28007 Madrid, Spain; rosamg07@ucm.es (R.M.G.-G.); javier.miguel@salud.madrid.org (J.D.-M.-D.)

² Department of Public Health & Maternal and Child Health, Faculty of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain; rodrijim@ucm.es (R.J.-G.); dcaraban@ucm.es (D.C.-A.); josejam@ucm.es (J.J.Z.-L.); mariancu@ucm.es (N.C.-C.)

³ Department of Public Health & Maternal and Child Health, Faculty of Pharmacy, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain

⁴ Preventive Medicine and Public Health Teaching and Research Unit, Health Sciences Faculty, Rey Juan Carlos University, Alcorcón, 28922 Madrid, Spain; valentin.hernandez@urjc.es

⁵ Faculty of Medicine, Universidad San Pablo Ceu, 28668 Madrid, Spain; a.jimenez100@usp.ceu.es

* Correspondence: anailo04@ucm.es

† These authors contributed equally to this work.



Citation: Gomez-García, R.M.; Jiménez-García, R.; López-de-Andrés, A.; Hernández-Barrera, V.; Carabantes-Alarcon, D.; Zamorano-León, J.J.; Cuadrado-Corrales, N.; Jiménez-Sierra, A.; De-Miguel-Diez, J. Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children and Older Patients Hospitalized with Asthma: A Seven-Year Longitudinal Population-Based Study in Spain. *Viruses* **2024**, *16*, 1749. <https://doi.org/10.3390/v16111749>

Academic Editor: Andrew Pekosz

Received: 18 September 2024

Revised: 29 October 2024

Accepted: 6 November 2024

Published: 7 November 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: (1) Background: To describe hospitalizations due to respiratory syncytial virus (RSV) infection among children and elderly patients with asthma. (2) Methods: We used a nationwide discharge database to select patients with asthma aged 0 to 15 years and ≥ 65 years admitted to Spanish hospitals from 2016 to 2022. (3) Results: We identified 49,086 children and 471,947 elderly patients hospitalized with asthma (3.52% and 0.51%, respectively, with RSV). The proportion of RSV increased over time in children with asthma (from 1.44% to 7.4%, $p < 0.001$) and in elderly individuals (from 0.17% to 1.01%, $p < 0.001$). Among children with RSV infection, the presence of influenza (OR 3.65; 95% CI 1.46–9.1) and pneumonia (OR 1.85; 95% CI 1.02–3.55) increased the risk of poor outcome. The presence of RSV was associated with severity in these patients, defined by use of mechanical ventilation and/or admission to the intensive care unit (OR 1.44; 95% CI 1.11–1.86). In elderly patients with RSV infection, older age, congestive heart failure, COVID-19, and pneumonia increased the risk of in-hospital mortality (IHM). However, RSV infection was not associated with IHM (OR 0.88; 95% CI 0.68–1.15) in these patients. (4) Conclusion: Our results highlight the impact of RSV infection in children and elderly patients hospitalized with asthma. Strategies to improve surveillance, prophylaxis, and management of RSV infection should be evaluated.

Keywords: respiratory syncytial virus; asthma; children; elderly patients; hospital admissions

1. Introduction

Respiratory syncytial virus (RSV) is a ubiquitous respiratory virus that belongs to the *Pneumoviridae* family, genus *Orthopneumoviridae*. There are two subgroups (A and B), differing from each other in their molecular structure [1]. RSV transmission occurs via large droplet inoculation in the eyes, nose, or mouth, requiring close contact with an RSV-infected subject or auto-inoculation to the face (nose, mouth, or eyes) via contaminated fomites or skin [2]. Like other respiratory viruses, RSV infection results in annual recurring events (seasonal epidemics) [1]. In Spain, according to the 2021–2022 season, RSV infections produced approximately one million primary care consultations. On the other hand, there

were 23,000 hospitalizations due to RSV in such season. These data indicate that RSV infection is very frequent and translates into a high healthcare burden in Spain [3].

It presents a range of acute respiratory tract infections, with severity varying from mild upper respiratory symptoms to severe lower respiratory tract infections and complications [4,5]. Populations most vulnerable to severe RSV infection include children, particularly premature infants, elderly individuals, and those with underlying pulmonary conditions [6].

RSV is the primary pathogen linked to hospital admissions for lower respiratory tract infections in children [7] and represents a significant contributor to morbidity and mortality in infants [8]. Evidence from multiple studies suggests an association between severe early RSV infection and an elevated risk of asthma development in later childhood [9,10]. Although the precise nature of this relationship remains unclear [11], RSV-induced persistent inflammation and airway hyperreactivity are likely consequences of alterations in both local and systemic immune responses, alongside structural airway changes that may occur concurrently or at distinct stages [12]. Additionally, RSV infection plays a crucial role in the exacerbation and progression of asthma [13], affecting individuals across both childhood and adulthood [14].

In adults, symptoms of RSV infection are usually absent or mild. However, in immunocompromised patients, adults with chronic cardiopulmonary diseases, and the elderly, RSV can cause severe lower respiratory complications, resulting in respiratory failure, prolonged hospitalization, and high mortality [15,16]. In fact, several systematic reviews have highlighted the considerable clinical burden of RSV infection in such patients [17–19].

RSV is a common trigger of acute asthma exacerbation. A series of typical pathological characteristics (including more marked airway inflammation, increased airway hypersensitivity, and severe airway obstruction) are induced in patients with asthma who experience acute exacerbation after RSV infection, thus contributing to the rising incidence and hospitalization rates in this population [20]. Therefore, more research is needed to clarify the relationship between RSV and asthma exacerbation.

Several novel preventive approaches have recently become available, including monoclonal antibodies for preventing RSV infection in high-risk pediatric populations, and vaccines recently approved for use in pregnant women (to provide passive immunity in infants) and elderly patients [5,21,22]. Robust epidemiological data are crucial for the effective deployment of these new preventive strategies [23,24]. Enhanced understanding of the real-world RSV burden among these patient groups is valuable for informing public health policymakers and for optimizing RSV infection management and prevention efforts [23], particularly in individuals with comorbidities such as asthma.

The objectives of our study were to describe hospitalizations due to RSV infection in the Spanish public healthcare system between the years 2016 and 2022. We specifically analyzed individuals with asthma considered vulnerable, namely, children and elderly persons. We recorded demographic characteristics, comorbidities, symptoms, use of therapeutic procedures, length of hospital stay (LOHS), costs, in-hospital mortality (IHM), and severity. Finally, we compared hospitalization outcomes between children and elderly patients with asthma and RSV infection and age- and sex-matched individuals with asthma but without RSV infection.

2. Materials and Methods

We designed a descriptive observational study. The data for this study were obtained from the Spanish Hospital Discharge Database (SHDD), which is managed by the Ministry of Health. By law, all hospitals must submit information for all hospitalized patients, including basic demographic characteristics, the principal diagnosis leading to admission, up to 19 secondary diagnoses (present at admission or diagnosed during the hospital stay), up to 20 diagnostic or therapeutic procedures performed during the hospital stay, admission to the intensive care unit (ICU), the outcome of hospitalization (discharge, death), and costs. Details of the SHDD are available online [25]. The coding of diagnoses and procedures in

the SHDD is based on the International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10). We used SHDD data from 2016 to 2022.

2.1. Study Population

The study population consisted of individuals aged 0 to 15 years (children) and 65 years and older (elderly) who were hospitalized during the study period in public hospitals in Spain with a diagnosis of asthma, either as the primary or secondary diagnosis (ICD-10 code J45). We excluded persons for whom data on age, sex, LOHS, or hospitalization outcome were missing. To identify children and elderly patients with RSV, we searched for ICD-10 codes J12.1, J20.5, J21.0, and B97.4 in any diagnostic field. Two populations were defined: individuals with asthma and RSV infection and individuals with asthma but without RSV. To obtain comparable populations and analyze the effect of RSV infection on hospitalization outcomes, each individual with RSV was matched with an individual without RSV based on the asthma diagnostic position (1 to 20), year of admission, age, and sex. If more than one person without RSV infection met these criteria, participants were selected randomly.

2.2. Study Variables

The primary outcome variables were the use of mechanical ventilation (invasive or non-invasive), ICU admission, LOHS, and costs. For children, a variable defined as “severity” was created, including those who required any form of mechanical ventilation and/or ICU admission. IHM was not analyzed for children because no deaths among children diagnosed with RSV infection during the 2016–2022 period were recorded. For elderly patients, IHM was analyzed.

The covariates included sex, age, comorbidities present on admission or diagnosed during hospitalization, and symptoms and signs of RSV infection. In elderly patients, comorbidity was quantified using the Charlson Comorbidity Index (CCI) for ICD-10 administrative data following recommendations from other authors [26,27]. The ICD-10 codes for the diagnoses and procedures analyzed are provided in Table S1.

2.3. Statistical Analysis

For the description of the study population, absolute and relative frequencies are presented as percentages for qualitative variables and as means (standard deviation) or medians (interquartile range) for quantitative variables. Trends over time from 2016 to 2022 for qualitative variables were analyzed using the Cochran–Armitage test or the Cochran–Mantel–Haenszel statistic, while a linear regression *t*-test or the Jonckheere–Terpstra test was used for quantitative variables. Proportions were compared using Fisher’s exact test. For quantitative variables, we applied the *t*-test or, if the distribution was not normal (according to the Kolmogorov–Smirnov test), we applied the Mann–Whitney test.

Multivariable logistic regression models were constructed to control for confounding factors and identify which study variables were independently associated with severe outcomes in children or IHM in elderly patients. The variables included in the models were those for which a statistically significant association was recorded in the bivariate analysis, namely, sex, age, and year. The methodology used for the construction of multivariable models and for assessing collinearity and interaction between variables was as described by Hosmer et al. [28]. Odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were obtained. Stata version 14 (Stata, College Station, TX, USA) was the statistical software used, and a *p*-value < 0.05 (2-tailed) was considered significant.

2.4. Ethical Considerations

The SHDD is owned by the Ministry of Health, which provides the databases to researchers upon evaluation of their proposals from a scientific and ethical perspective [29]. As it is an administrative database, Spanish legislation does not require informed consent from participants or an ethics committee report [25,29].

3. Results

A total of 49,086 children were hospitalized with asthma during the period from 2016 to 2022; of these, 1728 (3.52%) were diagnosed with RSV infection. Among the elderly, 471,947 individuals with asthma were hospitalized, with 2389 (0.51%) having an RSV code.

3.1. Temporal Trends in the Incidence and Characteristics of Children and Elderly Persons with Asthma and RSV

As shown in Table 1, the number of children with asthma and RSV infection increased steadily from 2016 to 2022 (from 121 to 515), except for 2020, where a significant decline was observed (119 cases). The frequency of RSV infection among children with asthma increased significantly, from 1.44% in 2016 to 7.4% in 2022 ($p < 0.001$). Boys accounted for 57.93% of the children, with no significant change in this proportion during the study period. The mean age increased from 2.09 years in 2016 to 3.43 years in 2022 ($p < 0.001$). The proportion of younger children (0–1 years) decreased over time, while those aged 2–5 years increased ($p < 0.001$). Children aged 0–1 years represented 41.05% of the population.

Invasive mechanical ventilation was very infrequent, recorded in only nine children between 2019 and 2022 (0.52%), while non-invasive ventilation was more common (4.51%) and remained stable over time. ICU admission was required in 7.35% of the children, and 9.55% were classified as severe cases, with no significant changes in these two variables during the study period. The median LOHS decreased significantly from 5 days in 2016 to 4 days in 2022 ($p < 0.001$). The cost per child hospitalized was €2916, with no significant temporal trend ($p = 0.118$).

Among the elderly, the number of hospitalizations for asthma and RSV infection increased eight-fold between 2016 and 2022 (93 vs. 779), with a significant increase in prevalence (0.17% to 1.01%; $p < 0.001$). In 2020, the number of hospitalizations dropped to only 123. Unlike children, elderly men accounted for only one in six cases, with no change between 2016 and 2022. The mean age increased from 78.68 years to 80.79 years over time ($p = 0.006$). Among the elderly, the use of invasive mechanical ventilation (1.72%; $p = 0.169$) and non-invasive ventilation (4.69%; $p = 0.228$) did not vary during the study period. The frequency of admission to the ICU decreased from 11.83% in 2016 to 2.7% in 2022 ($p < 0.001$). However, the number of deaths increased from two in 2019 (2.15%) to 39 (5.01%) in 2022, although this temporal trend was not statistically significant ($p = 0.278$). LOHS and costs did not change significantly between 2016 and 2022 (Table 1).



Table 1. Characteristics of children (0–15 years) and elderly patients (65 year or over) hospitalized with a diagnosis of asthma and respiratory syncytial virus infection (RSVI) in Spain (2016–2022).

Children (0–15 Years)	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	p for Time Trend
Children hospitalized with asthma, n	8419	8043	8136	7194	5045	5286	6963	NA
Children hospitalized with asthma and RSVI, n (%)	121 (1.44)	172 (2.14)	198 (2.43)	308 (4.28)	119 (2.36)	295 (5.58)	515 (7.4)	<0.001
Sex, n (%)	Boys Girls	102 (59.3) 70 (40.7)	127 (64.14) 71 (35.86)	182 (59.09) 126 (40.91)	58 (48.74) 61 (51.26)	170 (57.63) 125 (42.37)	297 (57.67) 218 (42.33)	0.206
Age, mean (SD)	2.09 (2.41)	2.22 (2.54)	1.91 (2.09)	2.04 (2.15)	3.18 (3.61)	2.65 (2.38)	3.43 (3.16)	<0.001
Age groups, n (%)	0–1 years 2–5 years 6–15 years	72 (59.5) 36 (29.75) 13 (10.74)	110 (55.56) 76 (38.38) 12 (6.06)	159 (51.62) 128 (41.56) 21 (6.82)	50 (42.02) 48 (40.34) 21 (17.65)	92 (31.19) 178 (60.34) 25 (8.47)	146 (28.35) 278 (53.98) 91 (17.67)	<0.001
Invasive mechanical ventilation, n (%)	Yes	2 (1.65)	0 (0)	2 (0.65)	1 (0.84)	2 (0.68)	1 (0.19)	0.490
Non-invasive mechanical ventilation, n (%)	Yes	8 (6.61)	4 (2.33)	5 (2.53)	4 (3.36)	16 (5.42)	22 (4.27)	0.244
Admission to ICU, n (%)	Yes	11 (9.09)	8 (4.65)	14 (7.07)	26 (8.44)	27 (9.15)	34 (6.6)	0.525
Severe cases *, n (%)	Yes	15 (12.4)	11 (6.4)	16 (8.08)	34 (11.04)	34 (11.53)	45 (8.74)	0.389
LOHS, median (IQR)	5 (4)	4 (4)	4.5 (3)	4 (3)	5 (3)	4 (3)	4 (3)	0.001
Costs in euros, mean (SD)	3181 (2923)	2754 (1195)	2735 (1541)	2811 (2779)	3159 (2277)	3048 (1431)	2909 (1081)	0.118
Elderly (65 Years and over)								
Elderly hospitalized with asthma, n	55,272	64,090	69,941	71,946	64,229	68,379	78,090	NA
Elderly hospitalized with asthma and RSVI, n (%)	93 (0.17)	204 (0.32)	291 (0.42)	494 (0.69)	405 (0.63)	123 (0.18)	779 (1.01)	<0.001
Sex, n (%)	Men Women	20 (21.51) 73 (78.49)	30 (14.71) 174 (85.29)	44 (15.12) 247 (84.88)	74 (14.98) 420 (85.02)	20 (16.26) 103 (83.74)	134 (17.2) 645 (82.8)	0.719
Age, mean (SD)	78.68 (6.83)	79.88 (7.91)	79.98 (7.55)	80.35 (7.87)	80.78 (7.42)	81.6 (8.04)	80.79 (8.11)	0.006
Age groups, n (%)	65–74 years 75–84 years 85+ years	25 (26.88) 49 (52.69) 19 (20.43)	62 (30.39) 80 (39.22) 62 (30.39)	77 (26.46) 127 (43.64) 87 (29.9)	135 (27.33) 179 (36.23) 180 (36.44)	29 (23.58) 40 (32.52) 54 (43.9)	201 (25.8) 283 (36.33) 295 (37.87)	0.003
Invasive mechanical ventilation, n (%)	Yes	4 (4.3)	6 (2.94)	7 (2.41)	9 (1.82)	2 (1.63)	9 (1.16)	0.169
Non-invasive mechanical ventilation, n (%)	Yes	1 (1.08)	9 (4.41)	16 (5.5)	20 (4.05)	10 (8.13)	33 (4.24)	0.228
Admission to ICU, n (%)	Yes	11 (11.83)	16 (7.84)	12 (4.12)	26 (5.26)	7 (5.69)	21 (2.7)	<0.001
IHM, n (%)	Yes	2 (2.15)	12 (5.88)	19 (6.53)	25 (5.06)	12 (9.76)	39 (5.01)	0.278
LOHS, median (IQR)	7 (7)	7 (6)	7(6)	7 (6)	8 (7)	8 (7)	7 (6)	0.097
Costs in euros, mean (SD)	4453 (6741)	3808 (3622)	3700 (5311)	3715(4222)	4286 (4932)	4449 (7393)	3856 (4596)	0.367

* Severe cases included those who were admitted to ICU and/or required mechanical ventilation. SD: Standard deviation. ICU: Intensive care unit. IHM: In-hospital mortality. IQR: Interquartile range. LOHS: Length of hospital stay. NA: Not available.

3.2. Comparison of Characteristics and Hospitalization Outcomes for Children and Elderly Persons with Asthma and RSV Infection Compared with Persons with Asthma Without RSV

After matching, it was found that children with asthma and RSV infection more frequently required non-invasive mechanical ventilation (4.52% vs. 2.43%; $p < 0.001$), were more often classified as severe (9.55% vs. 6.66%; $p = 0.002$), and had longer LOHS and higher costs than children with asthma who did not have RSV (Table 2).

Table 2. Characteristics and hospital outcomes of children (0–15 years) and elderly patients (65 year or over) hospitalized with a diagnosis of asthma and respiratory syncytial virus infection (RSVI) and age–sex-matched controls without RSVI in Spain (2016–2022).

Children (0–15 Years)		RSVI	No RSVI	<i>p</i>
Number of children		1727	1727	NA
Sex, n (%)	Boys	1000 (57.9)	1000 (57.9)	NA
	Girls	727 (42.1)	727 (42.1)	
Age, mean (SD)		2.65 (2.75)	2.65 (2.75)	NA
Age groups, n (%)	0–1 years	709 (41.05)	709 (41.05)	NA
	2–5 years	821 (47.54)	821 (47.54)	
	6–15 years	197 (11.41)	197 (11.41)	
Invasive mechanical ventilation, n (%)	Yes	9 (0.52)	5 (0.29)	0.284
Non-invasive mechanical ventilation, n (%)	Yes	78 (4.52)	42 (2.43)	0.001
Admission to ICU, n (%)	Yes	127 (7.35)	99 (5.73)	0.054
Severe cases *, n (%)	Yes	165 (9.55)	115 (6.66)	0.002
LOHS, median (IQR)		4 (3)	3 (2)	<0.001
Costs in euros, mean (SD)		2916 (1858)	2618 (1079)	<0.001
Elderly (65 Years and over)				
Number of elderly hospitalized		2389	2389	NA
Sex, n (%)	Men	386 (16.16)	386 (16.16)	NA
	Women	2003 (83.84)	2003 (83.84)	
Age, mean (SD)		80.48 (7.82)	80.48 (7.82)	NA
Age groups, n (%)	65–74 years	617 (25.83)	617 (25.83)	NA
	75–84 years	930 (38.93)	930 (38.93)	
	85+ years	842 (35.24)	842 (35.24)	
Invasive mechanical ventilation, n (%)	Yes	41 (1.72)	22 (0.92)	0.016
Non-invasive mechanical ventilation, n (%)	Yes	112 (4.69)	50 (2.09)	<0.001
Admission to ICU, n (%)	Yes	107 (4.48)	94 (3.93)	0.349
IHM, n (%)	Yes	132 (5.53)	161 (6.74)	0.080
LOHS, median (IQR)		7 (7)	6 (7)	<0.001
Costs in euros, mean (SD)		3930 (4881)	4049 (3121)	0.107

* Severe cases included those who were admitted to ICU and/or required mechanical ventilation. SD: Standard deviation. ICU: Intensive care unit. IHM: In-hospital mortality. IQR: Interquartile range. LOHS: Length of hospital stay. NA: Not available.

In the elderly population, both invasive and non-invasive mechanical ventilation were more frequently coded in those with RSV infection than in those without (1.72% vs. 0.92%; $p = 0.016$ and 4.69% vs. 2.09%; $p < 0.001$, respectively). No differences were found in the percentage requiring admission to the ICU (4.48% vs. 3.93%; $p = 0.349$),

IHM (5.53% vs. 6.74%; $p = 0.080$), or costs. LOHS was longer in elderly patients with RSV infection (median, 7 days vs. 6 days; $p = 0.007$).

3.3. Comparison of Underlying Conditions and Diagnoses Related in Children and Elderly Persons with Asthma and RSV Infection Compared with Persons with Asthma Without RSV Infection

As shown in Table 3, the most frequently coded diagnoses related in children with asthma and RSV infection were acute bronchitis and bronchiolitis (11.23% each), which were significantly more prevalent than in children without RSV infection ($p < 0.001$ for both). However, pneumonia was less common (4.46% vs. 8.28%; $p < 0.001$), as were influenza and COVID-19 infection (Table 3). The prevalence of all underlying conditions was very low (<1%) in both populations, with no significant differences.

Table 3. Underlying conditions and related diagnoses among children hospitalized with a diagnosis of asthma and respiratory syncytial virus infection (RSVI) and age–sex-matched controls without RSVI in Spain (2016–2022).

	RSVI	No RSVI	<i>p</i>
Congestive heart failure, n (%)	2 (0.12)	0 (0)	0.157
Chronic renal disease, n (%)	1 (0.06)	2 (0.12)	0.564
Diabetes, n (%)	2 (0.12)	2 (0.12)	1.000
Liver disease, n (%)	0 (0)	1 (0.06)	0.317
Cancer, n (%)	4 (0.23)	5 (0.29)	0.739
Acute bronchitis, n (%)	194 (11.23)	93 (5.39)	<0.001
Bronchiolitis, n (%)	194 (11.23)	18 (1.04)	<0.001
Influenza, n (%)	24 (1.39)	46 (2.66)	0.008
COVID-19, n (%)	14 (0.81)	29 (1.68)	0.021
Pneumonia, n (%)	77 (4.46)	143 (8.28)	<0.001
Obesity, n (%)	9 (0.52)	16 (0.93)	0.160
Dyspnea, n (%)	27 (1.56)	17 (0.98)	0.129
Otitis, n (%)	61 (3.53)	34 (1.97)	0.005

When elderly patients with asthma were matched based on the presence of RSV infection, it was observed that those without RSV had more comorbidities according to the CCI (1.56 vs. 1.35; $p < 0.001$) and, specifically, had more myocardial infarction, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, cancer, and COPD (Table 4). Among related diagnoses, acute bronchitis was the most frequently coded in elderly patients with RSV infection and was more common than in those without this infection (16.99% vs. 4.06%; $p < 0.001$). COVID-19 was more often coded in elderly patients without RSV infection, but the opposite occurred for influenza (Table 4). The presence of pneumonia did not differ between the groups with and without RSV infection (7.45% vs. 8.33%; $p = 0.260$).

Table 4. Underlying conditions and related diagnoses among elderly subjects hospitalized with a diagnosis of asthma and respiratory syncytial virus infection (RSVI) and age–sex-matched controls without RSV infection in Spain (2016–2022).

		RSVI	No RSVI	<i>p</i>
CCI, n (%)	0	876 (36.67)	791 (33.11)	0.003
	1–2	1059 (44.33)	1057 (44.24)	
	3+	454 (19)	541 (22.65)	
CCI, mean (SD)		1.35 (1.53)	1.56 (1.72)	<0.001
Congestive heart failure, n (%)	Yes	630 (26.37)	580 (24.28)	0.096

Table 4. *Cont.*

		RSVI	No RSVI	p
Myocardial infarction, n (%)	Yes	16 (0.67)	33 (1.38)	0.015
Chronic renal disease, n (%)	Yes	404 (16.91)	411 (17.2)	0.788
Depression, n (%)	Yes	148 (6.2)	182 (7.62)	0.052
Diabetes, n (%)	Yes	677 (28.34)	656 (27.46)	0.498
Liver disease, n (%)	Yes	82 (3.43)	107 (4.48)	0.064
Peripheral vascular disease, n (%)	Yes	59 (2.47)	89 (3.73)	0.012
Cerebrovascular disease, n (%)	Yes	97 (4.06)	156 (6.53)	<0.001
Cancer, n (%)	Yes	121 (5.06)	215 (9)	<0.001
COPD, n (%)	Yes	277 (11.59)	208 (8.71)	0.001
Emphysema, n (%)	Yes	24 (1)	21 (0.88)	0.653
Bronchiectasis, n (%)	Yes	133 (5.57)	117 (4.9)	0.299
Acute bronchitis, n (%)	Yes	406 (16.99)	97 (4.06)	<0.001
Bronchiolitis, n (%)	Yes	72 (3.01)	1 (0.04)	<0.001
Influenza, n (%)	Yes	76 (3.18)	52 (2.18)	0.032
COVID-19, n (%)	Yes	32 (1.34)	101 (4.23)	<0.001
Pneumonia, n (%)	Yes	178 (7.45)	199 (8.33)	0.260
Obesity, n (%)	Yes	452 (18.92)	427 (17.87)	0.351
OSA, n (%)	Yes	248 (10.38)	257 (10.76)	0.672

CCI: Charlson Comorbidity Index. COPD: Chronic obstructive pulmonary disease. OSA: Obstructive sleep apnea.

3.4. Factors Associated with Severe Outcomes in Children and IHM in Elderly Patients: Multivariable Analysis

Table 5 presents the ORs obtained in the multivariable logistic regression analysis performed to identify variables associated with severe outcomes in children with asthma based on the presence of RSV infection. Among children with RSV infection, only the presence of influenza (OR 3.65; 95% CI 1.46–9.1) and pneumonia (OR 1.85; 95% CI 1.02–3.55) increased the risk of poor outcome. Among children without RSV infection, variables associated with severe outcomes included acute bronchitis, bronchiolitis, and COVID-19.

Table 5. Factors associated with severity among children with a diagnosis of asthma according to the presence of respiratory syncytial virus infection (RSVI) in Spain (2016–2022).

		RSVI	No RSVI	All Children
		OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Age groups, n (%)	0–1 years	NS	NS	1
	2–5 years	NS	NS	NS
	6–15 years	NS	NS	1.48 (1.04–2.16)
Acute bronchitis	Yes	NS	2 (1.02–3.92)	1.49 (1.01–2.21)
Bronchiolitis	Yes	NS	7.4 (2.44–22.5)	NS
Influenza	Yes	3.65 (1.46–9.1)	NS	NS
COVID-19	Yes	NS	3.3 (1.29–8.49)	NS
Pneumonia	Yes	1.85 (1.02–3.55)	NS	NS
RSVI	Yes	NA	NA	1.44 (1.11–1.86)

OR: Odds ratio. CI: Confidence interval. NS: Not significant. NA: Not applicable.

When analyzing all children with asthma, it was observed that, after adjusting for other variables, the presence of RSV infection was significantly associated with severity (OR 1.44; 95% CI 1.11–1.86).

In elderly patients with asthma, the variables associated with IHM are shown in Table 6. Older age, congestive heart failure, COVID-19, and pneumonia increased the risk of IHM among those hospitalized with RSV infection. In addition to the variables mentioned, myocardial infarction and chronic kidney disease were also associated with IHM among participants without RSV infection. RSV infection was not significantly associated with IHM (OR 0.88; 95% CI 0.68–1.15) when the entire elderly population with asthma was analyzed.

Table 6. Factors associated with in-hospital mortality among elderly patients with a diagnosis of asthma according to the presence of respiratory syncytial virus infection (RSVI) in Spain (2016–2022).

		RSVI	No RSVI	All Elderly
		OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Age groups	65–74 years	1	1	1
	75–84 years	4.09 (2.04–8.2)	2.35 (1.22–4.52)	3.17 (1.98–5.1)
	85+ years	7.39 (3.57–15.29)	6.2 (3.27–11.77)	6.75 (4.18–10.9)
Congestive heart failure	Yes	2.2 (1.51–3.22)	2.21 (1.53–3.19)	2.19 (1.69–2.84)
Myocardial infarction	Yes	NS	2.89 (1.17–7.14)	1.73 (0.78–3.86)
Chronic renal disease	Yes	NS	1.53 (1.03–2.26)	1.15 (0.85–1.54)
Cerebrovascular disease	Yes	NS	NS	1.68 (1.07–2.63)
Cancer	Yes	NS	NS	2.62 (1.75–3.92)
COVID-19	Yes	2.82 (1.18–8.53)	3.31 (1.8–6.11)	3.06 (1.81–5.18)
Pneumonia	Yes	1.89 (1.11–2.99)	1.76 (1.13–2.95)	1.80 (1.18–2.49)
RSVI	Yes	NA	NA	0.88 (0.68–1.15)

OR: Odds ratio. CI: Confidence interval. NS: Not significant. NA: Not applicable.

4. Discussion

Our results highlight the impact of RSV infection in children and elderly patients hospitalized with asthma. We found that the number of children with asthma and RSV infection increased steadily in Spain from 2016 to 2022, with a notable decrease in 2020, probably due to public health interventions aimed at mitigating the COVID-19 pandemic, and an increase in subsequent years, as has been consistently reported in the scientific literature [30,31]. Our analysis also showed that the proportion of RSV infection among children with asthma grew significantly from 2016 to 2022. Possible explanations for this increase could include more widespread testing and underdiagnosis in earlier years, although we do not have data in our country to confirm this hypothesis. We also detected an age shift in the diagnosis of RSV infection, namely, that it was increasingly common in older children, as confirmed elsewhere [32–34]. Moreover, our research showed a clear predominance of male patients. In a recent study that estimated the rates of hospital admissions for RSV infection before the age of 2 years in England, Fonseca et al. reported that infants in the RSV-coded cohort were more likely to be male [35], consistent with previously published data in other countries. Anatomic and physiologic differences in the pediatric airway between males and females could explain these differences [36]. Evidence suggests that peripheral airways are disproportionately narrower in males during early life, potentially predisposing them to lower respiratory tract infections [37].

We found that children with asthma and RSV infection had a longer LOHS, required more non-invasive mechanical ventilation, and were more likely to be classified as severe than children with asthma without RSV. Cai et al. also recorded higher levels of RSV-related disease severity and a greater need for respiratory support [38]. Furthermore, Coutts et al. reported that hospitalization with RSV infection was associated with significantly increased rates and severity of asthma throughout childhood, thus highlighting the importance of preventive strategies [39].

Research on the economic impact of RSV infection among vulnerable infant populations is limited. In our study, costs were higher for children with asthma and RSV infection than for children with asthma without RSV infection. In this context, Armand et al. evaluated the incremental cost differences between patients with and without RSV infection, finding that RSV infection is associated with increased resource utilization and higher costs [40]. Beyond the direct costs of the RSV event, these findings may be attributed to complications, exacerbations of underlying conditions, and the long-term effects thought to stem from RSV infection [40].

Our investigation showed that the most frequently coded related diagnoses in children with asthma and RSV infection were acute bronchitis and bronchiolitis, both of which were significantly more prevalent than in children without RSV, while pneumonia and otitis were less common, as were influenza and COVID-19 infection. Vila et al. recently described the epidemiological, clinical, and virological features of pediatric hospitalizations for viral lower respiratory tract infections [41], reporting that influenza A was associated with pneumonia and required longer hospital stays, while RSV infection was associated with bronchiolitis and was the most frequent reason for admission to the pediatric ICU and for respiratory support. On the other hand, our study revealed that influenza and pneumonia increased the risk of poor outcome among children with RSV infection. Haeberer et al. have also shown, in children with RSV, that co-infection is a risk factor for hospitalization and severity [42].

Despite its substantial disease burden in adults, RSV is predominantly recognized as a pediatric pathogen. We observed very few RSV diagnoses among elderly patients. The disease burden in adults may be underestimated due to the absence of routine testing in this population, limited provider awareness, and the frequent oversight of RSV in infections leading to acute exacerbations of pre-existing respiratory conditions [43,44].

A fact that draws attention in our study is the imbalance of elderly men and women in patients with asthma and RSV. The marked difference between sexes has been widely studied in adult patients hospitalized with a diagnosis of asthma. Thus, it has been described that, in adulthood, women are three times more likely than men to be hospitalized for an asthma-related event. This difference has been linked to the regulatory activity of sex hormones in the pathophysiology of asthma, although the mechanism has not yet been clearly established [45,46].

In addition to older age, comorbidities have been described as important risk factors for hospital admissions with RSV infection in the adult population. Osei-Yeboah et al. reported that hospitalization rates for RSV infection were higher in adults with comorbidities than in the general population of the same age [47]. However, in our study, the mean CCI was lower in patients with RSV infection than in those without RSV infection. On the other hand, our results showed a significant increase in the number of elderly patients hospitalized with asthma and RSV infection from 2016 to 2022, with a decline in 2020, likely due to adherence by older adults to public health infection preventive measures during the COVID-19 pandemic [48,49]. In any case, the increases observed over time seem more likely to be due to broader access to polymerase chain reaction assays with a viral panel than to real epidemiological modifications, as suggested by various authors [50,51].

In the elderly population of the present study, LOHS did not change significantly between 2016 and 2022, although it was longer in elderly patients with RSV infection. Ackerson et al. found that patients with RSV infection were more likely to require a hospital stay ≥ 7 days and ICU admissions than those with influenza [52]. Along the same lines, we showed that invasive and non-invasive mechanical ventilation were more frequently coded in individuals with RSV infection than in those without RSV infection. However, no differences were found in the proportion requiring ICU admission, IHM, or costs. In this regard, previous studies reported the severity of clinical outcomes of RSV infection among older adults in different settings [47].

The mortality of RSV infection is an important component of disease burden [53]. Epidemiological data indicate that RSV infection is a significant contributor to morbidity

and mortality in adults, with a disease burden at least comparable to that of seasonal influenza [6].

We found an increase in the number of deaths from 2019 to 2022, although this increase was not statistically significant, likely owing to the small number of cases. In fact, RSV itself was not significantly associated with IHM when the entire population of elderly patients with asthma was analyzed. Factors associated with IHM in these patients were advanced age, congestive heart failure, COVID-19, and pneumonia. Lee et al. also examined the role of pneumonia in adult RSV infections and found that bacterial superinfection was a significant contributor to mortality [15].

The main strength of our study lies in its very large sample size, as hospitalizations with RSV infection were identified and analyzed in a population-wide dataset of all Spanish hospitals, both public and private. Moreover, we included different age groups, while other studies mainly focused on children. Notwithstanding, our study has several limitations that are inherent to its retrospective design, which was based on discharge codes. First, because RSV diagnosis is based on an administrative database, there is potential for underdiagnosis/underdetection of RSV. For example, Prasad et al. [54] carried out prospective surveillance in hospitalized adults with underlying conditions (including asthma) and detected the presence of RSV infection in 173/2238 (7.7%) of patients with asthma, compared with 0.17–1.01% of RSV in adults in the present study. Falsey et al. [14] also reported a higher prevalence of RSV (7.2%) among patients with asthma admitted to the hospital. High prevalences of viruses (including RSV) have also been reported in children with asthma exacerbations [55]. Many children are discharged before laboratory test results for RSV infection are available, or they are simply coded as having “acute bronchiolitis” even though they are RSV-positive [6]. Therefore, the use of more restrictive codes to collect only confirmed RSV-positive cases could have resulted in missing a significant proportion of RSV-related infections [56]. Furthermore, we do not have confirmation that the group of patients defined as “without RSV” were tested negative, which also represents a limitation and may affect the observed results. Second, the use of this administrative database to assess patients with asthma diagnosis could also potentially lead to misdiagnoses, since the diagnosis of asthma in young children, particularly before one year of age, is difficult to establish, and because bronchiolitis presents similar symptoms. However, other studies that have been conducted in patients with asthma and that have used administrative databases have included all patients, without excluding children less than one year old [57–59]. Third, another limitation of this study is that we did not have laboratory or drug administration data. Fourth, all patients coded with RSV infection, and community-acquired and nosocomial infections, were included in the study. We decided to analyze all patients together, even if the infection was acquired in the hospital, because only 12 children (0.7%) and 36 elderly patients (1.5%) had a code for nosocomial infection. It is well known that hospital-acquired infections tend to be more severe than community-acquired infections, since they occur in patients with underlying conditions, patients may already be admitted to the ICU, and length of stay is usually more prolonged. Future studies, with a larger number of nosocomial infections, should compare these two types of RSV infections. Finally, since we used hospitalization data, we were only able to quantify the burden of RSV infection in hospitalized patients. To obtain a complete picture of the burden of medically managed RSV infections in Spain, outpatient treatment data are also relevant.

5. Conclusions

Our results highlight the impact of RSV infection in children and elderly patients hospitalized with asthma. It is necessary to explore and evaluate strategies for improved surveillance, prophylaxis, and management of RSV infection in these populations with the aim of reducing disease burden.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/v16111749/s1>: Table S1: International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10) codes used in this investigation.

Author Contributions: Conceptualization, R.M.G.-G., R.J.-G. and J.D.-M.-D.; methodology, A.L.-d.-A., J.J.Z.-L., N.C.-C. and A.J.-S.; validation, D.C.-A.; data curation, V.H.-B.; formal analysis, V.H.-B.; funding: A.L.-d.-A. and R.J.-G.; writing—original draft, R.M.G.-G., R.J.-G. and J.D.-M.-D.; writing—review and editing, A.L.-d.-A., J.J.Z.-L., N.C.-C., D.C.-A. and A.J.-S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work has been supported by the Madrid Government (Comunidad de Madrid, Spain) under the Multiannual Agreement with Universidad Complutense de Madrid in the line Excellence Program for university teaching staff, in the context of the V PRICIT (Regional Program of Research and Technological Innovation); and by Universidad Complutense de Madrid, Grupo de Investigación en Epidemiología de las Enfermedades Crónicas de Alta Prevalencia en España GEPIECAP-(970970).

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: According to the contract signed with the Spanish Ministry of Health and Social Services, which provided access to the databases from the Spanish National Hospital Database, we cannot share the databases with any other investigator, and we have to destroy the databases once the investigation has concluded. Consequently, we cannot upload the databases to any public repository. However, any investigator can apply for access to the databases by filling out the questionnaire available at <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SolicitudCMBD.htm> (accessed on 20 June 2024). All other relevant data are included in the paper.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

- Alfano, F.; Bigoni, T.; Caggiano, F.P.; Papi, A. Respiratory Syncytial Virus Infection in Older Adults: An Update. *Drugs Aging* **2024**, *41*, 487–505. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Kaler, J.; Hussain, A.; Patel, K.; Hernandez, T.; Ray, S. Respiratory Syncytial Virus: A Comprehensive Review of Transmission, Pathophysiology, and Manifestation. *Cureus* **2023**, *15*, e36342. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ruiz-Galiana, J.; Cantón, R.; De Lucas Ramos, P.; García-Botella, A.; García-Lledó, A.; Hernández-Sampelayo, T.; Gómez-Pavón, J.; del Castillo, J.G.; Martín-Delgado, M.C.; Sánchez, F.J.M.; et al. Respiratory syncytial virus: A new era. *Rev. Esp. Quimioter.* **2024**, *37*, 134–148. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Patel, D.A.; Marcum, Z.A.; Chansakul, A.; Toyip, A.; Nerney, K.; Panozzo, C.A.; Laurent, S.S.; Mehta, D.; Ghaswalla, P. Economic burden of cardiorespiratory hospitalizations associated with respiratory syncytial virus among United States adults in 2017–2019. *Hum. Vaccin. Immunother.* **2024**, *20*, 2364493. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Mazela, J.; Jackowska, T.; Czech, M.; Helwich, E.; Martyn, O.; Aleksiejuk, P.; Smaga, A.; Glazewska, J.; Wysocki, J. Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Poland: An Analysis from 2015 to 2023 Covering the Entire Polish Population of Children Aged under Five Years. *Viruses* **2024**, *16*, 704. [[CrossRef](#)]
- Hepe-Montero, M.; Gil-Prieto, R.; Del Diego Salas, J.; Hernández-Barrera, V.; Gil-de-Miguel, Á. Impact of Respiratory Syncytial Virus and Influenza Virus Infection in the Adult Population in Spain between 2012 and 2020. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 14680. [[CrossRef](#)]
- Ares-Gómez, S.; Mallah, N.; Pardo-Seco, J.; Malvar-Pintos, A.; Pérez-Martínez, O.; Otero-Barrós, M.T.; Suárez-Gaiche, N.; Santiago-Pérez, M.; González-Pérez, J.; López-Pérez, L.; et al. Short- and mid-term morbidity and primary-care burden due to infant respiratory syncytial virus infection: A Spanish 6-year population-based longitudinal study. *Pediatr. Allergy Immunol.* **2024**, *35*, e14131. [[CrossRef](#)]
- Li, Y.; Wang, X.; Blau, D.M.; Caballero, M.T.; Feikin, D.R.; Gill, C.J.; Madhi, S.A.; Omer, S.B.; Simões, E.A.F.; Campbell, H.; et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: A systematic analysis. *Lancet* **2022**, *399*, 2047–2064. [[CrossRef](#)]
- Shiroshita, A.; Gebretsadik, T.; Wu, P.; Kubilay, N.Z.; Hartert, T.V. Association between age of respiratory syncytial virus infection hospitalization and childhood asthma: A systematic review. *PLoS ONE* **2024**, *19*, e0296685. [[CrossRef](#)]
- Rosas-Salazar, C.; Chirkova, T.; Gebretsadik, T.; Chappell, J.D.; Peebles, R.S., Jr.; Dupont, W.D.; Jadhao, S.J.; Gergen, P.J.; Anderson, L.J.; Hartert, T.V. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): A population-based, prospective birth cohort study. *Lancet* **2023**, *401*, 1669–1680. [[CrossRef](#)]

11. Knudson, C.J.; Varga, S.M. The relationship between respiratory syncytial virus and asthma. *Vet. Pathol.* **2015**, *52*, 97–106. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Manti, S.; Piedimonte, G. An overview on the RSV-mediated mechanisms in the onset of non-allergic asthma. *Front. Pediatr.* **2022**, *10*, 998296. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Bakakos, A.; Sotiropoulou, Z.; Vontetsianos, A.; Zaneli, S.; Papaioannou, A.I.; Bakakos, P. Epidemiology and Immunopathogenesis of Virus Associated Asthma Exacerbations. *J. Asthma Allergy* **2023**, *16*, 1025–1040. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Falsey, A.R.; Hennessey, P.A.; Formica, M.A.; Cox, C.; Walsh, E.E. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N. Engl. J. Med.* **2005**, *352*, 1749–1759. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Lee, N.; Lui, G.C.; Wong, K.T.; Li, T.C.; Tse, E.C.; Chan, J.Y.; Yu, J.; Wong, S.S.M.; Choi, K.W.; Wong, R.Y.K.; et al. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clin. Infect. Dis.* **2013**, *57*, 1069–1077. [[CrossRef](#)]
16. Borchers, A.T.; Chang, C.; Gershwin, M.E.; Gershwin, L.J. Respiratory syncytial virus—A comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **2013**, *45*, 331–379. [[CrossRef](#)]
17. Nguyen-Van-Tam, J.S.; O’Leary, M.; Martin, E.T.; Heijnen, E.; Callendret, B.; Fleischhackl, R.; Comeaux, C.; Tran, T.M.P.; Weber, K. Burden of respiratory syncytial virus infection in older and high-risk adults: A systematic review and meta-analysis of the evidence from developed countries. *Eur. Respir. Rev.* **2022**, *31*, 220105. [[CrossRef](#)]
18. Shi, T.; Denouel, A.; Tietjen, A.K.; Campbell, I.; Moran, E.; Li, X.; Campbell, H.; Demont, C.; Nyawanda, B.O.; Chu, H.Y.; et al. Global Disease Burden Estimates of Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Respiratory Infection in Older Adults in 2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Infect Dis.* **2020**, *222*, S577–S583. [[CrossRef](#)]
19. Savic, M.; Penders, Y.; Shi, T.; Branche, A.; Pirçon, J.Y. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir. Viruses* **2023**, *17*, e13031. [[CrossRef](#)]
20. Yao, Y.; Yang, Y.; Ji, M.; Qin, Q.; Xu, K.; Xia, Z.; Liu, H.; Yuan, L.; Yuan, Y.; Qin, L.; et al. Airway epithelial-derived exosomes induce acute asthma exacerbation after respiratory syncytial virus infection. *Med. Comm. (2020)* **2024**, *5*, e621. [[CrossRef](#)]
21. Papi, A.; Ison, M.G.; Langley, J.M.; Lee, D.-G.; Leroux-Roels, I.; Martinon-Torres, F.; Schwarz, T.F.; van Zyl-Smit, R.N.; Campora, L.; Dezutter, N.; et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N. Engl. J. Med.* **2023**, *388*, 595–608. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Walsh, E.E.; Pérez Marc, G.; Zareba, A.M.; Falsey, A.R.; Jiang, Q.; Patton, M.; Polack, F.P.; Llapur, C.; Doreski, P.A.; Ilangovan, K.; et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N. Engl. J. Med.* **2023**, *388*, 1465–1477. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. RReeves, R.M.; van Wijhe, M.; Tong, S.; Lehtonen, T.; Stona, L.; Teirlinck, A.C.; Fernandez, L.V.; Li, Y.; Giaquinto, C.; Fischer, T.K.; et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospital Admissions in Children Younger Than 5 Years in 7 European Countries Using Routinely Collected Datasets. *J. Infect. Dis.* **2020**, *222*, S599–S605. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Cocchio, S.; Prandi, G.M.; Furlan, P.; Venturato, G.; Saia, M.; Marcon, T.; Tremolada, G.; Baldo, V. Respiratory Syncytial Virus in Veneto Region: Analysis of Hospital Discharge Records from 2007 to 2021. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2023**, *20*, 4565. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada. (Spanish National Hospital Discharge Database). *BOE* **2015**, *35*, 10789–10809. Available online: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/BOE_RD_69_2015_RAE_CMBD.pdf (accessed on 24 August 2024).
26. Quan, H.; Sundararajan, V.; Halfon, P.; Fong, A.; Burnand, B.; Luthi, J.C.; Saunders, L.D.; Beck, C.A.; Feasby, T.E.; Ghali, W.A. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med. Care* **2005**, *43*, 1130–1139. [[CrossRef](#)]
27. Sundararajan, V.; Henderson, T.; Perry, C.; Muggivan, A.; Quan, H.; Ghali, W.A. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J. Clin. Epidemiol.* **2004**, *57*, 1288–1294. [[CrossRef](#)]
28. Hosmer, D.W.; Lemeshow, S.; Sturdivant, R.X. *Applied Logistic Regression*, 3rd ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2013.
29. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Solicitud de Extracción de Datos—Extraction Request (Spanish National Hospital Discharge Database). Available online: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SolicitudCMBDDocs/2018_Formulario_Peticion_Datos_RAE_CMBD.pdf (accessed on 24 August 2024).
30. Wick, M.; Poshtiban, A.; Kramer, R.; Bangert, M.; Lange, M.; Wetzke, M.; Damm, O. Inpatient burden of respiratory syncytial virus in children ≤ 2 years of age in Germany: A retrospective analysis of nationwide hospitalization data, 2019–2022. *Influenza Other Respir. Viruses.* **2023**, *17*, e13211. [[CrossRef](#)]
31. Raffaldi, I.; Castagno, E. The Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus: New Trends and Future Perspectives. *Viruses* **2024**, *16*, 1100. [[CrossRef](#)]
32. van Summeren, J.; Meijer, A.; Aspelund, G.; Casalegno, J.S.; Erna, G.; Hoang, U.; Lina, B.; VRS study group in Lyon; de Lusignan, S.; Teirlinck, A.C.; et al. Low levels of respiratory syncytial virus activity in Europe during the 2020/21 season: What can we expect in the coming summer and autumn/winter? *Euro Surveill.* **2021**, *26*, 2100639. [[CrossRef](#)]
33. Pruccoli, G.; Castagno, E.; Raffaldi, I.; Denina, M.; Barisone, E.; Baroero, L.; Timeus, F.; Rabbone, I.; Monzani, A.; Terragni, G.M.; et al. The Importance of RSV Epidemiological Surveillance: A Multicenter Observational Study of RSV Infection during the COVID-19 Pandemic. *Viruses* **2023**, *15*, 280. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

34. Stein, R.T.; Zar, H.J. RSV through the COVID-19 pandemic: Burden, shifting epidemiology, and implications for the future. *Pediatr. Pulmonol.* **2023**, *58*, 1631–1639. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Fonseca, M.J.; Hagenaaars, S.; Bangert, M.; Flach, C.; Hudson, R.D.A. Respiratory Syncytial Virus Hospital Admission Rates and Patients' Characteristics Before the Age of 2 Years in England, 2015–2019. *Pediatr Infect Dis. J.* **2024**, *43*, 909–915. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Gil-Prieto, R.; Gonzalez-Escalada, A.; Marín-García, P.; Gallardo-Pino, C.; Gil-de-Miguel, A. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children up to 5 Years of Age in Spain: Epidemiology and Comorbidities: An Observational Study. *Medicine* **2015**, *94*, e831. [[CrossRef](#)]
37. Gupta, R.; Helms, P.J.; Jolliffe, I.T.; Douglas, A.S. Seasonal variation in sudden infant death syndrome and bronchiolitis—A common mechanism? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1996**, *154*, 431–435. [[CrossRef](#)]
38. Cai, W.; Köndgen, S.; Tolksdorf, K.; Dürrwald, R.; Schuler, E.; Biere, B.; Schweiger, B.; Goerlitz, L.; Haas, W.; Wolff, T.; et al. Atypical age distribution and high disease severity in children with RSV infections during two irregular epidemic seasons throughout the COVID-19 pandemic, Germany, 2021 to 2023. *Euro Surveill.* **2024**, *29*, 2300465. [[CrossRef](#)]
39. Coutts, J.; Coutts, J.; Fullarton, J.; Fullarton, J.; Morris, C.; Morris, C.; Grubb, E.; Grubb, E.; Buchan, S.; Buchan, S.; et al. Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma. *Pediatr. Pulmonol.* **2020**, *55*, 1104–1110. [[CrossRef](#)]
40. Amand, C.; Tong, S.; Kieffer, A.; Kyaw, M.H. Healthcare resource use and economic burden attributable to respiratory syncytial virus in the United States: A claims database analysis. *BMC Health Serv. Res.* **2018**, *18*, 294. [[CrossRef](#)]
41. Vila, J.; Lera, E.; Andrés, C.; Piñana, M.; Rello-Saltor, V.; Tobeña-Rué, M.; Balcells, J.; Benítez-Díaz, Z.; Aller, M.B.; Muñoz, R.; et al. The burden of non-SARS-CoV2 viral lower respiratory tract infections in hospitalized children in Barcelona (Spain): A long-term, clinical, epidemiologic and economic study. *Influenza Other Respir. Viruses* **2023**, *17*, e13085. [[CrossRef](#)]
42. Haeberer, M.; Mengel, M.; Fan, R.; Toquero-Asensio, M.; Martin-Toribio, A.; Liu, Q.; He, Y.; Uppal, S.; Rojo-Rello, S.; Domínguez-Gil, M.; et al. Respiratory Syncytial Virus Risk Profile in Hospitalized Infants and Comparison with Influenza and COVID-19 Controls in Valladolid, Spain, 2010–2022. *Infect Dis. Ther.* **2024**, *13*, 2395–2413. [[CrossRef](#)]
43. Branche, A.R. Why Making a Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Should Matter to Clinicians. *Clin. Infect. Dis.* **2019**, *69*, 204–206. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Grace, M.; Colosia, A.; Wolowacz, S.; Panozzo, C.; Ghaswalla, P. Economic burden of respiratory syncytial virus infection in adults: A systematic literature review. *J. Med. Econ.* **2023**, *26*, 742–759. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Caballero-Segura, F.J.; Lopez-de-Andres, A.; Jimenez-Garcia, R.; de Miguel-Yanes, J.M.; Hernández-Barrera, V.; Carabantes-Alarcon, D.; Zamorano-Leon, J.J.; de Miguel-Díez, J. Trends in asthma hospitalizations among adults in Spain: Analysis of hospital discharge data from 2011 to 2020. *Respir. Med.* **2022**, *204*, 107009. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Fuseini, H.; Newcomb, D.C. Mechanisms Driving Gender Differences in Asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* **2017**, *17*, 19. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Osei-Yeboah, R.; Spreeuwenberg, P.; Del Riccio, M.; Fischer, T.K.; Egeskov-Cavling, A.M.; Bøås, H.; van Boven, M.; Wang, X.; Lehtonen, T.; Bangert, M.; et al. Estimation of the Number of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations in Adults in the European Union. *J. Infect. Dis.* **2023**, *228*, 1539–1548. [[CrossRef](#)]
48. Falsey, A.R.; Cameron, A.; Branche, A.R.; Walsh, E.E. Perturbations in Respiratory Syncytial Virus Activity During the SARS-CoV-2 Pandemic. *J. Infect. Dis.* **2022**, *227*, 83–86. [[CrossRef](#)]
49. Li, Z.J.; Yu, L.J.; Zhang, H.Y.; Shan, C.X.; Bin Lu, Q.; Zhang, X.A.; Ren, X.; Zhang, C.H.; Wang, Y.F.; Lin, S.H.; et al. Broad Impacts of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic on Acute Respiratory Infections in China: An Observational Study. *Clin. Infect. Dis.* **2022**, *75*, e1054–e1062. [[CrossRef](#)]
50. Bridge, R.; Erhart, L.M.; Brady, S.; Komatsu, K. Increase in Detection of Respiratory Syncytial Virus Among Older Adults in Arizona: An Association With Changes in Testing Practices. *Public. Health Rep.* **2021**, *136*, 421–427. [[CrossRef](#)]
51. Loubet, P.; Fernandes, J.; de Pouvourville, G.; Sosnowicz, K.; Elong, A.; Guilmet, C.; Omichessan, H.; Bureau, I.; Fagnani, F.; Emery, C.; et al. Respiratory syncytial virus-related hospital stays in adults in France from 2012 to 2021: A national hospital database study. *J. Clin. Virol.* **2024**, *171*, 105635. [[CrossRef](#)]
52. Ackerson, B.; An, J.; Sy, L.S.; Solano, Z.; Slezak, J.; Tseng, H.F. Cost of Hospitalization Associated With Respiratory Syncytial Virus Infection Versus Influenza Infection in Hospitalized Older Adults. *J. Infect. Dis.* **2020**, *222*, 962–966. [[CrossRef](#)]
53. Cong, B.; Dighero, I.; Zhang, T.; Chung, A.; Nair, H.; Li, Y. Understanding the age spectrum of respiratory syncytial virus associated hospitalisation and mortality burden based on statistical modelling methods: A systematic analysis. *BMC Med.* **2023**, *21*, 224. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Prasad, N.; Walker, T.A.; Waite, B.; Wood, T.; Trenholme, A.A.; Baker, M.G.; McArthur, C.; Wong, C.A.; Grant, C.C.; Huang, Q.S.; et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Adults With Chronic Medical Conditions. *Clin. Infect. Dis.* **2021**, *73*, e158–e163. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Feddema, J.J.; Claassen, E. Prevalence of viral respiratory infections amongst asthmatics: Results of a meta-regression analysis. *Respir. Med.* **2020**, *173*, 106020. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Kim, L.; Rha, B.; Abramson, J.S.; Anderson, L.J.; Byington, C.L.; Chen, G.L.; DeVincenzo, J.; Edwards, K.M.; Englund, J.A.; Falsey, A.R.; et al. Identifying Gaps in Respiratory Syncytial Virus Disease Epidemiology in the United States Prior to the Introduction of Vaccines. *Clin. Infect. Dis.* **2017**, *65*, 1020–1025. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

57. Gutierrez-Albaladejo, N.; Jimenez-Garcia, R.; Albaladejo-Vicente, R.; Villanueva-Orbaiz, R.; De-Miguel-Diez, J.; Noriega, C.; Lopez-De-Andres, A. Trends in hospital admissions among children with asthma in Spain (2011–2020). *Eur. J. Pediatr.* **2023**, *182*, 2409–2419. [[CrossRef](#)]
58. De Miguel-Díez, J.; Lopez-De-Andres, A.; Caballero-Segura, F.J.; Jimenez-Garcia, R.; Hernández-Barrera, V.; Carabantes-Alarcon, D.; Zamorano-Leon, J.J.; Omaña-Palanco, R.; Cuadrado-Corrales, N. Trends and Hospital Outcomes in Hospital Admissions for Anaphylaxis in Children with and without Asthma in Spain (2016–2021). *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 6387. [[CrossRef](#)]
59. Binney, S.; Flanders, W.D.; Sircar, K.; Idubor, O. Trends in US Pediatric Asthma Hospitalizations, by Race and Ethnicity, 2012-2020. *Prev. Chronic Dis.* **2024**, *21*, E71. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Table S1. International Classification of Diseases 10th Revision (ICD10) codes used in this investigation.

Diagnosis or procedure	IC10 codes
Syncytial respiratory virus infection	J12.1, J20.5, J21.0, B97.4
Asthma	J45
Congestive Heart Failure	I50
Myocardial infarction	I21, I22
Chronic Renal disease	N18
Depression	F32
Diabetes	E10, E11
Liver disease	K72 to K77
Peripheral Vascular Disease	I71, I790, I739, R02, Z958, Z959
Cerebrovascular Disease	I60, I61, I62, I63, I65, I66, G450, G451, G452, G458, G459, G46, I64, G454, I670, I671, I672, I674, I675, I676, I677, I678, I679, I681, I682, I688, I69
Cancer	C00, C26, C30, C34, C37, C41, C43, C45., C58, C60, C76, C81, C85, C88, C90, C97, C77, C80
COPD	J41, J42, J43, J44
Emphysema	J43
Bronchiectasis	J47
Acute bronchitis	J20
Bronchiolitis	J21
Influenza	J09-J11
COVID 19	B97.29 U07.1
Pneumonia	J13 to J18 and J95.851
Obesity	E66.09, E66.1 E66.3, E66.8 E66.9 E66.2, E66.01
Dyspnea:	R06.0
Otitis:	H66.9
OSA	G47.3-G473.9
Invasive Mechanical ventilation	5A1935Z 5A1945Z, 5A1955Z,
Non-Invasive Mechanical ventilation	5A09357, 5A09457, 5A09557

COPD Chronic Obstructive Pulmonary Disease. OSA Obstructive Sleep Apnea






3.2. SEGUNDO ARTÍCULO

Este artículo analiza, dentro de los objetivos de la tesis, la evolución de los ingresos hospitalarios en España de pacientes con infección por VRS y EPOC durante un periodo de 5 años. Esta publicado en la revista Diseases. con la participación de un equipo multidisciplinar de autores. Mi contribución principal como primera autora se centró en la concepción del estudio y la redacción de la discusión y la síntesis final con las conclusiones.

Gómez-García RM, De-Miguel-Díez J, López-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, Jimenez-Sierra A, Cuadrado-Corrales N, Zamorano-León JJ, Carabantes-Alarcón D, Bodas-Pinedo A, Jiménez-García R. Prevalence of Respiratory Syncytial Virus Infection in Hospitalized COPD Patients in Spain Between 2018-2022. Diseases. 2025 Jan 20;13(1):23. doi: 10.3390/diseases13010023. PMID: 39851487; PMCID: PMC11764113.

Article

Prevalence of Respiratory Syncytial Virus Infection in Hospitalized COPD Patients in Spain Between 2018–2022

Rosa María Gómez-García ¹, Javier De-Miguel-Díez ^{1,*} , Ana López-de-Andrés ² , Valentín Hernández-Barrera ³ , Ana Jimenez-Sierra ⁴, Natividad Cuadrado-Corrales ⁵ , José J. Zamorano-León ⁵, David Carabantes-Alarcón ⁵ , Andrés Bodas-Pinedo ⁵ and Rodrigo Jiménez-García ⁵

¹ Respiratory Care Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), 28007 Madrid, Spain; rosamg07@ucm.es

² Department of Public Health & Maternal and Child Health, Faculty of Pharmacy, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain; anailo04@ucm.es

³ Preventive Medicine and Public Health Teaching and Research Unit, Health Sciences Faculty, Rey Juan Carlos University, 28922 Alcorcón, Spain; valentin.hernandez@urjc.es

⁴ Faculty of Medicine, Universidad San Pablo Ceu, 28668 Madrid, Spain; a.jimenez100@usp.ceu.es

⁵ Department of Public Health & Maternal and Child Health, Faculty of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain; mariancu@ucm.es (N.C.-C.); josejzam@ucm.es (J.J.Z.-L.); dcaraban@ucm.es (D.C.-A.); abodas@ucm.es (A.B.-P.); rodrjim@ucm.es (R.J.-G.)

* Correspondence: javier.miguel@salud.madrid.org

Abstract: Background: Respiratory syncytial virus (RSV) infection is a common cause of hospital admission. The association between chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation and RSV infection is not well studied. Objective: To analyze the hospitalizations of patients with COPD and RSV infection in Spain between 2018 and 2022. Methods: The data used were obtained from the Spanish Hospital Discharge Database. We selected subjects aged ≥ 40 years diagnosed with COPD, admitted to the hospital from 1 January 2018 to 31 December 2022. The COPD population that met the selection criteria was subdivided based on the presence of an ICD-10 code for RSV infection. To obtain comparable populations, for each subject with COPD and RSV infection, a subject without an RSV code was selected, with the COPD code in the same diagnostic position (1 to 20), as well as the same year of admission, sex, and age. Results: Among subjects aged ≥ 40 years, 1,429,288 were identified as having COPD, of whom 5673 also had RSV infection. The number of hospitalizations with COPD and RSV infection increased during the study period. The proportion of RSV infection among patients admitted for COPD increased significantly over time, from 0.32% in 2018 to 0.65% in 2022, $p < 0.001$. In-hospital mortality (IHM) increased over time, but the differences were not significant (6.23% in 2018 vs. 6.79% in 2022). Patients with COPD and RSV infection had, compared with those without RSV infection, a higher use of mechanical ventilation, both invasive (3.44% vs. 1.34%, $p < 0.001$) and noninvasive (8.09% vs. 4.51%, $p < 0.001$) and a higher proportion of intensive care unit (ICU) admission (7.21% vs. 3.9%, $p < 0.001$). After multivariate adjustment, a significant increase in IHM was found from 2018 to 2022 in subjects with and without RSV infection. The presence of RSV infection was associated with a higher mortality (OR 1.22; 95% CI 1.01–1.46). Conclusions: The proportion of RSV infection among patients admitted for COPD increased significantly over time. Patients with COPD and RSV infection had, compared with those without RSV infection, a higher severity, a higher use of mechanical ventilation, and a higher proportion of ICU admission. The presence of RSV infection was associated with IHM. These results can help to identify patients at higher risk and make decisions to avoid the increased risk of hospitalization and mortality in this population.



Academic Editor: Christian Barbato

Received: 17 December 2024

Revised: 12 January 2025

Accepted: 18 January 2025

Published: 20 January 2025

Citation: Gómez-García, R.M.; De-Miguel-Díez, J.; López-de-Andrés, A.; Hernández-Barrera, V.; Jimenez-Sierra, A.; Cuadrado-Corrales, N.; Zamorano-León, J.J.; Carabantes-Alarcón, D.; Bodas-Pinedo, A.; Jiménez-García, R. Prevalence of Respiratory Syncytial Virus Infection in Hospitalized COPD Patients in Spain Between 2018–2022. *Diseases* **2025**, *13*, 23. <https://doi.org/10.3390/diseases13010023>

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Keywords: COPD; respiratory syncytial virus; hospitalizations; mortality; Spain

1. Introduction

Respiratory syncytial virus (RSV) infection is a common cause of hospital admission [1–3]. Although infection with this virus in adult subjects was described shortly after its identification, its impact on this age group was not established until the widespread use of virus detection techniques with rapid polymerase chain reaction (PCR) tests, which allow monitoring of prevalence. RSV can affect people of any age, but severe disease occurs mainly in the elderly and in those with comorbidities and/or immunosuppression [1–3]. In this sense, it has been detected that patients over 60 years of age tend to have more severe respiratory symptoms, which entail a higher risk of developing pneumonia during the course of the disease and/or hospitalization. Among other factors, immunosenescence plays an important role in this relationship [4,5].

A study conducted in the United States between 2017 and 2020 found an annual incidence of RSV infection in adults over 18 years of age between 44.2 and 58.9 per 100,000 inhabitants. The authors recorded a higher incidence of hospitalization in age groups over 65 years of age, being even higher among those over 85 years of age. In relation to associated comorbidities, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) stood out, with the hospitalization rate in these patients being between 3.2 and 13.4 times higher than that described for those with RSV infection without COPD [6]. In another study conducted in two European countries, Denmark and Scotland, a higher rate of hospitalization for RSV was found in the age group between 60 and 80 years with comorbidities, being even higher in patients over 85 years of age, especially in patients with respiratory diseases. In the case of COPD or asthma, the rates were up to six times higher in patients over 75 years of age [7].

Viral infection appears to be responsible for up to 50% of COPD exacerbations [8]. The association between COPD exacerbations and RSV infection is not well studied. Thus, some studies have not found a greater severity of this infection in patients with COPD, probably due to the type of population analyzed, characterized by regular exposure to children and early medical care [9]. In contrast, in other studies, the population was recruited among hospitalized patients, which implied a greater severity and fragility of the population with COPD [6,7]. In any case, the incidence and mortality associated with RSV infection in adults have been increasing over time [10,11]. On the other hand, it is estimated that annual mortality from this cause is high [12].

In recent years, there have been substantial advances in the development of new vaccines and immunoprophylactic therapies against RSV [13]. In October 2022, the first long-acting monoclonal antibody against RSV, nirsevimab, was developed. Spain was one of the first countries in Europe to introduce a vaccination program for the prevention of RSV in infants, recommending the administration of nirsevimab to infants under 6 months of age at the beginning or during the 2023–24 RSV season [14]. In addition, in adults, there is a vaccine against RSV that was recently introduced and has demonstrated an overall efficacy, over two seasons, of 67.2%, with an efficacy of 78.8% against severe disease and 73.8% in people with at least one cardiorespiratory comorbidity, such as COPD or heart failure [15]. Thus, vaccination of children and adults may have brought about a change in the epidemiological pattern of RSV infection. Database analysis may be useful for monitoring changes that have occurred over time.

The primary objective of our study was to describe the hospitalizations of subjects with COPD and RSV infection in Spain between 2018 and 2022. Specifically, we analyzed these hospitalizations by age, sex, comorbidities, use of mechanical ventilation, intensive

care unit (ICU) admission, in-hospital mortality (IHM), length of hospital stay (LOHS), and costs. Additionally, we compared the characteristics and outcomes of hospitalization in subjects with COPD and RSV infection to those of subjects matched by year of admission, age, and sex who had COPD but without RSV infection. Finally, we identified the variables associated with IHM in subjects with COPD, depending on the presence of RSV.

2. Materials and Methods

We have conducted a matched case-control study using data collected from the Spanish public hospitals from 1 January, 2018 to 31 December, 2022 and recorded in the Spanish Hospital Discharge Database (SHDD). The 10th Revision of the International Classification of Diseases, (ICD-10) is used by this database for coding diagnosis (1 to 20) and diagnostic and therapeutic procedures (0 to 20) conducted during the hospitalization. Other outcomes such as admission to ICU, reason for discharge (recovery or death), LOHS, and costs are also recorded in the SHDD [16].

2.1. Participants

All subjects hospitalized in public hospitals in Spain between 2018 and 2022 with a COPD code in any of the 20 diagnosis fields of the SHDD were selected (N = 1,792,168). Subjects under 40 years of age were excluded due to the low prevalence of this disease in Spain below that age [17] (N = 271,677), as well as those without recorded age, sex, admission or discharge dates, or reason for discharge (N = 91,203). The COPD population that met the selection criteria was subdivided based on the presence of an ICD-10 code for RSV infection in any diagnostic field (N = 5673 and N = 1,423,615).

To obtain comparable populations, for each subject with COPD and RSV infection, a subject without an RSV code was selected, with the COPD code in the same diagnostic position (1 to 20), as well as the same year of admission, sex, and age. If more than one subject without RSV infection met all the specified conditions, the selection was made randomly. The flowchart of the selection process can be seen in Figure S1.

2.2. Study Variables

The primary outcome variable was IHM, defined as the percentage of subjects who died during hospitalization. We also analyzed the evolution of the proportion that required ICU admission, mechanical ventilation (invasive or non-invasive), LOHS, and costs in subjects with and without RSV infection. The covariates described and analyzed included age, sex, comorbidities, and therapeutic procedures. Comorbidity was quantified using the Charlson Comorbidity Index (CCI) following the recommendations of other authors for its calculation in administrative databases coded with ICD10 [18,19]. In addition to the CCI, the presence of depression, asthma, emphysema, bronchiectasis, acute bronchitis, bronchiolitis, influenza, COVID-19, pneumonia, obesity, and obstructive sleep apnea (OSA) was identified. The therapeutic procedures analyzed included the use of invasive and non-invasive mechanical ventilation, long-term (current) use of steroids, and dependence on supplemental oxygen. The ICD10 codes used in this study to define clinical conditions and procedures are shown in Table S1.

2.3. Statistical Analysis

To describe the study population according to covariables, we provided absolute number (N) with percentages and means or medians (with standard deviations [SD] or interquartile ranges [IQR]) for categorical and continuous variables respectively. The time trend of categorical variables was evaluated with Cochran–Mantel–Haenszel or Cochran–Armitage tests and for continuous variables with linear regression *t*-tests or the Jonckheere–Terpstra test as adequate. Fisher’s exact test and *t*-tests or the Mann–Whitney test were applied for bivariate analysis for categorical and continuous variables respec-

tively. The Kolmogorov–Smirnov test was used to assess the normal distribution of continuous variables.

Using IHM as the dependent variable, three multivariable logistic regression models were constructed: one for subjects with COPD and RSV infection, another for COPD without RSV infection, and, finally, one for all subjects with COPD to assess the effect of RSV infection on mortality after controlling for confounding factors. The logistic regression multivariable models were built using the “enter modeling” method of STATA 14.0. To construct these models, we followed the recommendations of Hosmer DW and Lemeshow [20]. The process included:

1. Bivariate analysis of each independent variable with the IHM to identify what to include in the multivariable models;
2. We included all the independent variables whose bivariate test was significant ($p < 0.1$) and those we considered scientifically relevant as they may be confounding factors, according to the references reviewed;
3. To fit the multivariable model, the importance of each independent variable was verified. To do this, the Wald statistics for each variable were calculated and compared to each estimated coefficient, with the coefficient from the bivariate model containing only that variable. Based on these criteria, those variables that do not contribute to the model were deleted, and a new model was fitted. The Likelihood Ratio test was applied to compare the new model and the previous model. This process was repeated until only the important independent variables remained in the model.
4. Once the final model was obtained, we assessed the presence of collinearity and checked for two-way interactions between the covariables.

We provided the measure of association odds ratios (OR) with their corresponding 95% confidence intervals (CI).

Stata version 14 (Stata, College Station, TX, USA) was used for all statistical analyses, with a p -value of <0.05 (two-tailed) considered significant.

2.4. Ethical Considerations

The SHDD is owned by the Spanish Ministry of Health (SMH), which provides it free of charge to any researcher who completes the online application form (6). The SMH is responsible for evaluating and deciding whether requests are scientifically relevant and ethically appropriate. As the SHDD is an administrative and anonymized database, Spanish legislation does not require prior evaluation by an ethics committee or informed consent from participants for conducting epidemiological research [16,21].

3. Results

Between 2018 and 2022, a total of 1,429,288 subjects aged 40 years or older with a COPD code were admitted to public hospitals in Spain. Among these patients, 5673 had a recorded diagnosis of RSV infection.

3.1. Temporal Evolution in the Number of Hospitalizations with COPD and RSV Infection and Their Characteristics

As shown in Table 1, the number of hospitalizations with COPD and RSV infection increased from 2018 to 2019 (979 to 1352), slightly decreased in 2020 (1024), sharply declined to only 344 in 2021, and returned to higher numbers in 2022 (1944). The proportion of RSV infection among hospitalized COPD patients increased significantly from 0.32% in 2018 to 0.65% in 2022 ($p < 0.001$). Male patients were overrepresented in all years studied ($>60\%$), although the proportion of women appeared to increase in recent years. The mean age remained stable between 2018 and 2022, around 74 years. However, the mean CCI value increased from 1.54 in 2018 to 1.66 in 2022 ($p = 0.027$). ICU admission decreased steadily throughout the study period, from 9.09% in 2018 to 4.89% in 2022 ($p < 0.001$). However, IHM increased but did not show a significant temporal trend (6.23% in 2018 vs. 6.79% in

2022), with a notably higher figure observed in 2020 (9.07%). The median LOHS decreased significantly from 7 days in 2018 to 6 days in 2022. Costs did not vary significantly between 2016 and 2022, with a slight increase observed in 2022, like the trend in IHM.

Table 1. Evolution over time in the number and characteristics of patients hospitalized with a diagnosis of chronic obstructive respiratory disease (COPD) and respiratory syncytial virus (RSV) infection in Spain (2018–2022).

	2018	2019	2020	2021	2022	<i>p</i> Trend	
Number of patients with COPD, n	304,991	303,319	256,365	264,557	300,056	NA	
Number of patients with COPD and RSV infection, n (%)	979 (0.32)	1352 (0.45)	1054(0.41)	344 (0.13)	1944 (0.65)	<0.001	
Sex n (%)	Men	657 (67.11)	940 (69.53)	749 (71.06)	207 (60.17)	1272 (65.43)	<0.001
	Women	322 (32.89)	412 (30.47)	305 (28.94)	137 (39.83)	672 (34.57)	
Age, mean (SD)	74.18 (11.23)	75.19 (11.01)	75.12 (10.91)	74.46 (12.12)	74.59 (11.24)	0.177	
Age groups, n (%)	40–64 years	318 (32.48)	401 (29.66)	301 (28.56)	123 (35.76)	642 (33.02)	0.024
	64–74 years	305 (31.15)	416 (30.77)	365 (34.63)	91 (26.45)	603 (31.02)	
	75+ years	356 (36.36)	535 (39.57)	388 (36.81)	130 (37.79)	699 (35.96)	
CCI, n (%)	0	344 (35.14)	444 (32.84)	327 (31.02)	119 (34.59)	661 (34)	0.339
	1–2	403 (41.16)	568 (42.01)	429 (40.7)	132 (38.37)	796 (40.95)	
	≥3	232 (23.7)	340 (25.15)	298 (28.27)	93 (27.03)	487 (25.05)	
CCI, mean (SD)	1.54 (1.69)	1.68 (1.82)	1.8 (1.94)	1.77 (2.09)	1.66 (1.87)	0.027	
Admission to ICU, n (%)	89 (9.09)	118 (8.73)	93 (8.82)	14 (4.07)	95 (4.89)	<0.001	
IHM, n (%)	61 (6.23)	93 (6.88)	95 (9.01)	22 (6.4)	132 (6.79)	0.107	
LOHS, median (IQR)	7 (8)	7 (7)	8 (7)	7 (6)	6 (6)	<0.001	
Costs in euros, mean (SD)	4339 (5925)	4499 (5709)	5039 (5944)	4234 (3471)	4346 (4230)	0.055	

CCI: Charlson comorbidity index. SD: Standard deviation. ICU: Intensive care unit. IHM: In-hospital mortality. IQR: Inter quartile range. LOHS: Length of hospital stay.

3.2. Hospitalization Characteristics, Outcomes, and Comorbidities in COPD Patients Hospitalized with RSV Infection and Matched COPD Patients Without RSV Infection

Table 2 shows the main characteristics of hospitalizations for COPD and RSV infection compared to those of age- and sex-matched subjects without RSV infection. After matching, we observed that the mean CCI was significantly higher in subjects without RSV infection (1.88 vs. 1.66; $p < 0.001$), as was dependence on supplemental oxygen (17.09% vs. 15.06%; $p = 0.003$). However, the use of invasive mechanical ventilation (3.44% vs. 1.34%; $p < 0.001$) and non-invasive mechanical ventilation (8.09% vs. 4.51%; $p < 0.001$), ICU admission (7.21% vs. 3.9%; $p < 0.001$), and LOHS (7 vs. 6 days; $p < 0.001$) were higher in subjects with RSV infection. IHM was around 7% in both groups of patients ($p = 0.884$), with no difference in the average cost of hospitalization.

When comparing comorbidities between COPD patients hospitalized with and without RSVI, the results shown in Table 3 were obtained. Among chronic diseases, diabetes (27.67% vs. 28.6%; $p = 0.268$), congestive heart failure (23.28% vs. 24.07%; $p = 0.320$), and chronic renal disease (17.92% vs. 17.81%; $p = 0.883$) were the most prevalent. Among respiratory diseases, acute bronchitis was recorded in 16.36% of cases with RSV infection compared to only 4.73% without RSV infection ($p < 0.001$), and influenza (3.4% vs. 2.2%; $p < 0.001$), asthma, and bronchiolitis were also slightly more frequent. However, diagnoses of COVID-19 (1.41% vs. 4.3%; $p < 0.001$) and pneumonia (8.27% vs. 13.07%; $p < 0.001$) were significantly less common in the RSV infection group.

Table 2. Characteristics of patients hospitalized with a diagnosis of chronic obstructive respiratory disease and respiratory syncytial virus (RSV) infection and age-sex matched patients without RSV infection in Spain (2018–2022).

		RSV Infection	No RSV Infection	<i>p</i>
Sex n (%)	Men	3824 (67.43)	3824 (67.43)	NA
	Women	1847 (32.57)	1847 (32.57)	
Age, mean (SD)		74.74 (11.17)	74.74 (11.17)	NA
Age groups, n (%)	40–64 years	1785 (31.48)	1785 (31.48)	NA
	64–74 years	1780 (31.39)	1780 (31.39)	
	75+ years	2106 (37.14)	2106 (37.14)	
CCI, mean (SD)		1.68 (1.86)	1.88 (2.01)	<0.001
CCI, n (%)	0	1895 (33.42)	1697 (29.92)	<0.001
	1–2	2328 (41.05)	2340 (41.26)	
	3+	1448 (25.53)	1634 (28.81)	
Invasive mechanical ventilation, n (%)	Yes	195 (3.44)	76 (1.34)	<0.001
Non-invasive mechanical ventilation n (%)	Yes	459 (8.09)	256 (4.51)	<0.001
Long-term (current) use of steroids, n (%)	Yes	289 (5.1)	262 (4.62)	0.238
Dependence on supplemental oxygen, n (%)	Yes	854 (15.06)	969 (17.09)	0.003
Admission to ICU, n (%)	Yes	409 (7.21)	221 (3.9)	<0.001
IHM, n (%)	Yes	403 (7.11)	399 (7.04)	0.884
LOHS, median (IQR)		7 (7)	6 (7)	<0.001
Costs in euros, mean (SD)		4503 (5226)	4483 (4799)	0.830

CCI: Charlson comorbidity index. SD: Standard deviation. ICU: Intensive care unit. IHM: In-hospital mortality. IQR: Inter quartile range. LOHS: Length of hospital stay. NA: Not available.

Table 3. Comorbidities of patients hospitalized with a diagnosis of chronic obstructive respiratory disease and respiratory syncytial virus (RSV) infection and age-sex matched controls without RSV infection in Spain (2018–2022).

	RSV Infection	No RSV Infection	<i>p</i>
Congestive heart failure, n (%)	1320 (23.28)	1365 (24.07)	0.320
Myocardial infarction, n (%)	44 (0.78)	65 (1.15)	0.043
Chronic renal disease, n (%)	1016 (17.92)	1010 (17.81)	0.883
Depression, n (%)	251 (4.43)	260 (4.58)	0.684
Diabetes, n (%)	1569 (27.67)	1622 (28.6)	0.268
Liver disease, n (%)	260 (4.58)	288 (5.08)	0.220
Peripheral vascular disease, n (%)	452 (7.97)	522 (9.2)	0.019
Cerebrovascular disease, n (%)	211 (3.72)	342 (6.03)	<0.001
Cancer, n (%)	542 (9.56)	798 (14.07)	<0.001
Asthma, n (%)	317 (5.59)	263 (4.64)	0.021
Emphysema, n (%)	912 (16.08)	927 (16.35)	0.702
Bronchiectasis, n (%)	184 (3.24)	175 (3.09)	0.629
Acute bronchitis, n (%)	928 (16.36)	268 (4.73)	<0.001
Bronchiolitis, n (%)	135 (2.38)	5 (0.09)	<0.001
Influenza, n (%)	193 (3.4)	125 (2.2)	<0.001
COVID-19, n (%)	80 (1.41)	244 (4.3)	<0.001
Pneumonia, n (%)	469 (8.27)	741 (13.07)	<0.001
Obesity, n (%)	823 (14.51)	820 (14.46)	0.936
OSA, n (%)	778 (13.72)	787 (13.88)	0.806

OSA: Obstructive sleep apnea.

3.3. Multivariable Analysis to Identify Factors Associated with IHM in COPD Patients Based on the Presence of RSV Infection

As can be seen in Table 4, after multivariable adjustment, the three populations that were analyzed were those in the higher age groups or who had concomitant comorbidities COVID-19, congestive heart failure, chronic renal disease, myocardial infarction, cancer, or cerebrovascular disease with a significant and positive OR for IHM. Invasive and non-invasive mechanical ventilation, as well as dependence on supplemental oxygen, were procedures associated with a higher IHM.

Table 4. Factors associated with hospital mortality among patients hospitalized with a diagnosis of chronic obstructive respiratory disease according to the presence of respiratory syncytial virus (RSV) infection in Spain (2018–2022).

		RSV Infection OR (95% CI)	No RSV Infection OR (95% CI)	All Patients OR (95% CI)
	40–64 years	1	1	1
Age groups	64–74 years	1.8 (1.3–2.49)	1.35 (0.98–1.86)	1.55 (1.24–1.94)
	75+ years	3.34 (2.42–4.61)	2.82 (2.09–3.8)	3.06 (2.46–3.81)
Congestive heart failure	Yes	1.3 (1.02–1.65)	1.34 (1.06–1.7)	1.32 (1.11–1.56)
Myocardial infarction	Yes	3.39 (1.57–7.33)	1.43 (0.65–3.15)	2.16 (1.26–3.7)
Chronic renal disease	Yes	1.71 (1.33–2.2)	1.53 (1.19–1.98)	1.59 (1.33–1.91)
Cerebrovascular disease	Yes	1.53 (0.96–2.45)	1.67 (1.16–2.41)	1.64 (1.23–2.18)
Cancer	Yes	2.1 (1.54–2.87)	3.25 (2.55–4.15)	2.76 (2.29–3.34)
COVID-19	Yes	1.72 (0.85–3.50)	2.16 (1.44–3.24)	1.94 (1.37–2.74)
Invasive mechanical ventilation	Yes	3.27 (2.42–4.43)	1.33 (0.83–2.15)	2.4 (1.87–3.08)
Non-invasive mechanical ventilation	Yes	2.53 (1.54–4.15)	3.39 (1.81–6.35)	2.8 (1.91–4.11)
Dependence on supplemental oxygen	Yes	1.69 (1.29–2.2)	1.42 (1.09–1.84)	1.51 (1.25–1.82)
Year		1.09 (1.03–1.19)	1.07 (1.01–1.15)	1.08 (1.02–1.12)
Respiratory syncytial virus	Yes	NA	NA	1.22 (1.01–1.46)

NA: Not available.

A significant increase in IHM from 2018 to 2022 was found in both subjects with RSV infection and those without this diagnosis. Finally, in the total study population, after adjusting for the confounding effect of the remaining variables, the presence of RSV infection was associated with a slightly but significantly higher IHM (OR 1.22; 95% CI 1.01–1.46).

4. Discussion

In this study, conducted at a national level, we found that the number of admissions for RSV infection in patients with COPD increased from 2018 to 2019, decreased slightly in 2020, fell sharply in 2021, and returned to higher figures in 2022. These changes can be explained by the characteristics of RSV transmission and are influenced by the protective measures adopted in the face of the COVID-19 pandemic. As it is a seasonal virus that occurs mainly from October to March, its transmission was affected from March 2020 onwards, which would explain why a sharper drop is not reflected in 2020, since admissions from January to March 2020 were not influenced by the pandemic. The measures applied to prevent the transmission of SARS-CoV-2 also prevented that of RSV. The use of masks, hand hygiene, and social distancing imposed on the population in Spain from 2020–2021 may explain the sharp drop in the number of COPD and RSV infection admissions observed in 2021 [22]. A

review published in 2023 found no significant differences between mask wearers in relation to the spread of viral respiratory infections and found only low evidence regarding hand hygiene [23]. Therefore, the results obtained can be attributed to the lack of exposure to the virus due to social distancing [24,25]. Following the end of the lockdown, social distancing and mask-wearing measures and compliance decreased in the Spanish population, possibly leading to an increase in RSV transmission once again.

In any case, the significant increase in the proportion of RSV infection cases in patients hospitalized for COPD from 2018 to 2022 could be attributed to the increasing number of respiratory virus detections. Thus, after the COVID-19 pandemic, the use of multiplex rapid PCR tests for the detection of respiratory viruses, including mainly influenza A and B viruses, RSV, and SARS-CoV-2, has become widespread in hospitals [26].

This study clearly shows that the prevalence of COPD was substantially higher in men than in women, which might be due to their higher smoking rate, although we do not have information on this. In addition, subgroup analysis also showed that men were more prone to RSV infection than women. Previous studies have shown sex differences in the incidence and severity of respiratory tract infections. Specifically, in RSV infections, boys have been found to be more severely affected than girls [27]. These findings indicate potential sex-related differences in susceptibility or exposure to certain respiratory viruses during specific age group [28].

ICU admissions decreased steadily throughout the study period, which can be justified by the same reason, since the widespread use of PCR would increase the total number of cases detected, most of them less severe. The massive international use of virus detection techniques during the COVID-19 pandemic, between 2020 and 2022, caused an increase in incidence due to underdiagnosis in previous years. This fact has allowed us to better understand the epidemiology of RSV infection, which has been associated with an improvement in clinical practice and the development of new therapeutic and vaccination strategies [29]. It should be noted that the active search for respiratory viruses as a cause of respiratory infections is essential to avoid the overtreatment of these patients with antibiotic therapy.

When comparing patients with COPD and RSV infection with those with COPD without RSV infection in our study, we found a greater severity in the first group. Thus, patients with COPD and RSV infection required a higher percentage of admission to the ICU and the use of mechanical ventilation, both invasive and noninvasive, also presenting a higher LOHS. In a study published in 2020 in which hospitalizations for RSV infection were analyzed between 2012 and 2015, it was found that the rates of hospitalization for RSV were 10 times higher in patients with COPD, even segregating into two age groups (50 to 64 years and 65 to 80 years) [30]. In another study conducted in the USA between July 2022 and June 2023, in which 756 high-risk patients were analyzed, 33.7% with COPD, a higher proportion of severe disease, was also found in this subgroup of patients [31]. In another American series of 1795 patients with RSV infection, recruited between 2011 and 2015, it was described that 44.2% of them were hospitalized and, of these, 95% were considered high risk. This group included 53.7% of patients with COPD, with the remainder presenting other comorbidities (history of pneumonia, heart failure, or immunosuppression). The average hospital stay was 7 days in high-risk patients, compared with 5.5 days in the remaining patients, and the in-hospital mortality rate was 4.2% versus 0%, respectively [32]. Furthermore, in an Israeli series of patients hospitalized between 2016 and 2022, the presence of lung disease was also found to be a risk factor for RSV hospitalization [33]. In another study conducted in Denmark and Scotland between 2010 and 2016, it was concluded that patients over 45 years of age with comorbidities had a higher risk of contracting a serious RSV infection, finding that patients with COPD have an increased risk of hospitalization due to RSV infection, between two and four times higher.

Analyzing the age groups, they found that hospitalization rates increased with increasing age, mainly in patients with COPD and asthma, showing rates more than six times higher in patients over 75 years of age compared to the general population [7].

COPD patients and RSV infection in our study had a higher frequency of acute bronchitis, influenza virus infection, and bronchiolitis compared to those with COPD without RSV infection. A European study conducted between 2006 and 2018 in hospitalized patients with RSV infection found higher rates than ours, with 10% of bronchitis and bronchiolitis in Denmark and 6% of influenza virus co-infection in Scotland and Denmark [34].

It is surprising that the proportion of patients with COPD and RSV infection diagnosed with SARS-CoV-2 infection and pneumonia in our study was significantly lower than those with COPD without RSV infection. Viral co-infections are present in confirmed cases of COVID-19 and include most respiratory viruses, among which RSV is found. Although there are no large series, the prevalence of viral co-infection is low, although this fact is associated with greater disease severity. Landsbury et al. found that RSV was the main virus diagnosed in patients with SARS-CoV-2 infection [35]. Subsequently, different publications have studied the prevalence, severity, and mortality rates of viral infections, including SARS-CoV-2 and RSV infections, but the results are not comparable since the immune status of the population has been changing over the years based on exposure and vaccination. Thus, we can observe the influence of vaccination in an American study conducted on patients hospitalized for respiratory infection between 2022 and 2023. These authors found less severe disease in the group of patients with RSV, COVID-19, and influenza infections who were vaccinated compared to those who were not vaccinated. Among the viruses analyzed, RSV infection was associated with the presence of more severe respiratory disease [36]. Another study analyzed SARS-CoV-2 co-infection with other viral infections, finding 9.9% of cases, 16.7% of which were caused by RSV. In the group of patients over 65 years of age with viral co-infection, a longer hospital stay and a higher probability of fatal outcome were observed compared to SARS-CoV-2 infection alone, although the study was limited by the small number of co-infected patients [37]. In our study, we found 1.41% co-infection in patients with COPD.

Regarding the development of pneumonia in patients with COPD, fewer cases were found in our series than in patients with COPD without RSV infection. In the EPIC (Etiology of Pneumonia in the Community) study conducted in the United States in the period from 2010–2012, the presence of the virus was detected in 26% of adults hospitalized with community-acquired pneumonia, this figure being 73% in the case of children [38]. A review published in 2019 suggested that virus detection techniques have limitations and that the role of viruses in pneumonia could be greater since nasopharyngeal exudate samples may be negative in the case of pneumonia of viral etiology [39].

In our study, we found higher in-hospital mortality associated with advanced age, congestive heart failure, myocardial infarction, chronic kidney disease, cerebrovascular disease, cancer, and COVID-19 infection. We found no differences between COPD patients with and without RSV infection. Different authors have found the same association [40]. Thus, Njue et al. found a similar association between age and comorbidities, highlighting the importance of immunosenescence [40]. Throughout the period of our analysis, we found a significant increase in IHM from 2018 to 2022, both in the population with RSV infection and in those without such infection, a fact probably attributable to the widespread use of multiple rapid PCR tests for the detection of respiratory viruses, which would reduce underdiagnosis [26].

In our series, we found no differences in IHM between the COPD population with RSV infection and those without it, which was 7.11 and 7.04%, respectively, although after adjustment for the confounding effect of the variables, the presence of RSV was associated

with a slight increase in in-hospital mortality. Ackerson et al. studied mortality associated with RSV versus influenza without finding differences in IHM [41]. Celante et al. found a mortality associated with RSV infection of 6.6% [42], and another Israeli series found mortality associated with RSV infection at 6.2% [33].

The main strength of our study lies in the high number of participants analyzed and the long analysis period, in addition to the exhaustive data collection from the Spanish National Database of Hospital Discharges, which includes information from practically all Spanish public hospitals. However, our study also has limitations, mainly derived from the administrative data source. Therefore, definitions depend on the presence of a precise and relevant diagnosis or procedure code, and diagnosis codes may not accurately distinguish disease severity. Another limitation of this study is that we did not have laboratory or drug administration data. Furthermore, we only had hospitalization data, not follow-up after discharge.

In our study population, there are many patients without RSV for each patient with RSV, so it would be possible to use a larger than the selected 1:1 case-control ratio. However, according to several authors, the most optimum case-to-control ratio is 1:1 as the chi-square test for independence is most powerful if the number of cases is the same as the number of controls [43,44]. However, if there are a limited number of cases, we can increase the number of controls to increase the statistical power of the study [45,46]. In our study, we had 5673 cases. When we used the methods described by Sinha S and Mukherjee B, we confirmed that with our sample size, a case-to-control ratio is 1:1, would be adequate for an estimated OR of 1.1. or over [46]. Therefore, with our sample size, a ratio of 1:1 already provides adequate statistical power, and larger ratios (2:1, 3:1, etc.) would provide no benefit in the precision of the estimates [45,46].

Finally, we were surprised by the difference between the results of the bivariate and multivariate analysis regarding the association of the presence of RSV infection with the IHM. The difference is probably due to differences in the types of comorbidities determining higher mortality among RSV patients after multivariable adjustment. Therefore, this result should be interpreted with caution and will have to be verified in studies with more detailed clinical data that should include, among others, the type, time of evolution, and severity of the underlying comorbidities among COPD patients.

5. Conclusions

The proportion of RSV infection among patients admitted for COPD increased significantly over time. Patients with COPD and RSV infection had, compared with those without RSV infection, a higher severity, a higher use of mechanical ventilation, and a higher proportion of ICU admission. The presence of RSV infection was associated with higher mortality. These results can help to identify patients at higher risk and make decisions to avoid the increased risk of hospitalization and mortality in this population.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/diseases13010023/s1>, Table S1: International Classification of Diseases 10th Revision (ICD10) codes used in this investigation; Figure S1: Flowchart of COPD patient's selection and hospital outcome according to the presence of respiratory syncytial virus infection.

Author Contributions: Conceptualization, R.M.G.-G., R.J.-G. and J.D.-M.-D.; methodology A.L.-d.-A., J.J.Z.-L., N.C.-C. and A.J.-S.; validation, D.C.-A. and A.B.-P.; data curation, V.H.-B.; Formal analysis, V.H.-B.; Funding: J.D.-M.-D., A.L.-d.-A. and R.J.-G.; Writing—original draft, R.M.G.-G., R.J.-G. and J.D.-M.-D.; Writing—review and editing, A.L.-d.-A., J.J.Z.-L., N.C.-C., D.C.-A., A.B.-P. and A.J.-S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study is part of the research funded by the Sociedad Española de Neumología y Cirugía de Tórax (SEPAR), Research Aid 2022, project number 1309, and the Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía de Tórax (NEUMOMADRID), XXII Awards Edition (2022). This work has also been supported by the Madrid Government (Comunidad de Madrid-Spain) under the Multiannual Agreement with Universidad Complutense de Madrid in the line Excellence Programme for university teaching staff, in the context of the V PRICIT (Regional Programme of Research and Technological Innovation), and by Universidad Complutense de Madrid, Grupo de Investigación en Epidemiología de las Enfermedades Crónicas de Alta Prevalencia en España (970970).

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: According to the contract signed with the Spanish Ministry of Health and Social Services, which provided access to the databases from the Spanish National Hospital Database, we cannot share the databases with any other investigator, and we have to destroy the databases once the investigation has concluded. Consequently, we cannot upload the databases to any public repository. However, any investigator can apply for access to the databases by filling out the questionnaire available at <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SolicitudCMBD.htm> (accessed on 16 November 2024). All other relevant data are included in the paper.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

- Walsh, E.E. Respiratory Syncytial Virus Infection: An Illness for All Ages. *Clin. Chest Med.* **2017**, *38*, 29–36. [CrossRef] [PubMed]
- Satia, I.; Adatia, A.; Cusack, R.P.; Greene, J.M.; O’Byrne, P.M.; Killian, K.J.; Johnston, N. Influence of age, sex and respiratory viruses on the rates of emergency department visits and hospitalisations with respiratory tract infections, asthma and COPD. *ERJ Open Res.* **2021**, *7*, 00053-2021. [CrossRef] [PubMed]
- Binder, W.; Thorsen, J.; Borczuk, P. RSV in adult ED patients: Do emergency providers consider RSV as an admission diagnosis? *Am. J. Emerg. Med.* **2017**, *35*, 1162–1165. [CrossRef] [PubMed]
- Belongia, E.A.; King, J.P.; Kieke, B.A.; Pluta, J.; Al-Hilli, A.; Meece, J.K.; Shinde, V. Clinical Features, Severity, and Incidence of RSV Illness During 12 Consecutive Seasons in a Community Cohort of Adults ≥ 60 Years Old. *Open Forum Infect. Dis.* **2018**, *5*, ofy316. [CrossRef] [PubMed]
- Villar-Álvarez, F.; de la Rosa-Carrillo, D.; Fariñas-Guerrero, F.; Jiménez-Ruiz, C.A. Immunosenescence, Immune Fitness and Vaccination Schedule in the Adult Respiratory Patient. *Open Respir. Arch.* **2022**, *4*, 100181. [CrossRef] [PubMed]
- Branche, A.R.; Saiman, L.; Walsh, E.E.; Falsey, A.R.; Sieling, W.D.; Greendyke, W.; Peterson, D.R.; Vargas, C.Y.; Phillips, M.; Finelli, L. Incidence of Respiratory Syncytial Virus Infection Among Hospitalized Adults, 2017–2020. *Clin. Infect. Dis.* **2022**, *74*, 1004–1011. [CrossRef] [PubMed]
- Osei-Yeboah, R.; Johannesen, C.K.; Egeskov-Cavling, A.M.; Chen, J.; Lehtonen, T.; Fornes, A.U.; Paget, J.; Fischer, T.K.; Wang, X.; Nair, H.; et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalization in Adults With Comorbidities in 2 European Countries: A Modeling Study. *J. Infect. Dis.* **2024**, *229*, S70–S77. [CrossRef] [PubMed]
- Chhor, L.; Saggese, S.; Hamilton, G.S.; MacDonald, M.I. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized AECOPDs Secondary to SARS-CoV-2 versus Other Respiratory Viruses. *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* **2024**, *19*, 2421–2430. [CrossRef]
- Falsey, A.R.; Walsh, E.E.; Esser, M.T.; Shoemaker, K.; Yu, L.; Griffin, M.P. Respiratory syncytial virus-associated illness in adults with advanced chronic obstructive pulmonary disease and/or congestive heart failure. *J. Med. Virol.* **2019**, *91*, 65–71. [CrossRef]
- Du, Y.; Yan, R.; Wu, X.; Zhang, X.; Chen, C.; Jiang, D.; Yang, M.; Cao, K.; Chen, M.; You, Y.; et al. Global burden and trends of respiratory syncytial virus infection across different age groups from 1990 to 2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease 2019 Study. *Int. J. Infect. Dis.* **2023**, *135*, 70–76. [CrossRef] [PubMed]
- Osei-Yeboah, R.; Spreeuwenberg, P.; Del Riccio, M.; Fischer, T.K.; Egeskov-Cavling, A.M.; Bøås, H.; van Boven, M.; Wang, X.; Lehtonen, T.; Bangert, M.; et al. Estimation of the Number of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations in Adults in the European Union. *J. Infect. Dis.* **2023**, *228*, 1539–1548. [CrossRef] [PubMed]
- Savic, M.; Penders, Y.; Shi, T.; Branche, A.; Pirçon, J.-Y. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir. Viruses* **2023**, *17*, e13031. [CrossRef] [PubMed]

13. Redondo, E.; Rivero-Calle, I.; Mascarós, E.; Ocaña, D.; Jimeno, I.; Gil, Á.; Linares, M.; Onieva-García, M.; González-Romo, F.; Yuste, J.; et al. Respiratory Syncytial Virus Vaccination Recommendations for Adults Aged 60 Years and Older: The NeumoExperts Prevention Group Position Paper. *Arch. Bronconeumol.* **2024**, *60*, 161–170. [CrossRef] [PubMed]
14. Buey, J.F.B.D.; Martínez, J.Í.; Rodríguez, M.Á.G.; García, M.A.; Sánchez-Gómez, A.; Carbajo, M.D.L.; Bueno, S.J.; Vasallo, M.D.E.; Zambrano, M.A.L.; Rey, C.C.; et al. The effectiveness of nirsevimab in reducing the burden of disease due to respiratory syncytial virus (RSV) infection over time in the Madrid region (Spain): A prospective population-based cohort study. *Front. Public Health* **2024**, *12*, 1441786. [CrossRef]
15. Swathi, M. Arexvy: A Comprehensive Review of the Respiratory Syncytial Virus Vaccine for Revolutionary Protection. *Viral Immunol.* **2024**, *37*, 12–15. [CrossRef] [PubMed]
16. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 69_2015, de 6 de febrero, por el que se regula el Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada. (Spanish National Hospital Discharge Database). *BOE* **2015**, *35*, 10789–10809. Available online: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/BOE_RD_69_2015_RAE_CMBD.pdf (accessed on 24 August 2024).
17. Soriano, J.B.; Alfageme, I.; Miravittles, M.; de Lucas, P.; Soler-Cataluña, J.J.; García-Río, F.; Casanova, C.; Rodríguez González-Moro, J.M.; Cosío, B.G.; Sánchez, G.; et al. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch. Bronconeumol.* **2021**, *57*, 61–69. [CrossRef] [PubMed]
18. Quan, H.; Sundararajan, V.; Halfon, P.; Fong, A.; Burnand, B.; Luthi, J.-C.; Saunders, L.D.; Beck, C.A.; Feasby, T.E.; Ghali, W.A. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med. Care* **2005**, *43*, 1130–1139. [CrossRef] [PubMed]
19. Sundararajan, V.; Henderson, T.; Perry, C.; Muggivan, A.; Quan, H.; Ghali, W.A. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J. Clin. Epidemiol.* **2004**, *57*, 1288–1294. [CrossRef]
20. Hosmer, D.W.; Lemeshow, S.; Sturdivant, R.X. *Applied Logistic Regression*, 1st ed.; Wiley: Hoboken, NJ, USA, 2013. [CrossRef]
21. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Solicitud de Extracción de Datos—Extraction Request (Spanish National Hospital Discharge Database). Available online: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SolicitudCMBDDocs/2018_Formulario_Peticion_Datos_RAE_CMBD.pdf (accessed on 24 August 2024).
22. Chiu, N.-C.; Chi, H.; Tai, Y.-L.; Peng, C.-C.; Tseng, C.-Y.; Chen, C.-C.; Tan, B.F.; Lin, C.-Y. Impact of Wearing Masks, Hand Hygiene, and Social Distancing on Influenza, Enterovirus, and All-Cause Pneumonia During the Coronavirus Pandemic: Retrospective National Epidemiological Surveillance Study. *J. Med. Internet Res.* **2020**, *22*, e21257. [CrossRef] [PubMed]
23. Jefferson, T.; Dooley, L.; Ferroni, E.; Al-Ansary, L.A.; van Driel, M.L.; Bawazeer, G.A.; Jones, M.A.; Hoffmann, T.C.; Clark, J.; Beller, E.M.; et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2023**, *1*, CD006207. [CrossRef]
24. Chebil, D.; Ben Hassine, D.; Melki, S.; Nouira, S.; Kammoun Rebai, W.; Hannachi, H.; Merzougui, L.; Ben Abdelaziz, A. Place of distancing measures in containing epidemics: A scoping review. *Libyan J. Med.* **2022**, *17*, 2140473. [CrossRef] [PubMed]
25. Torre, D.L.; Marsiglio, S.; Privileggi, F. Infectious diseases and social distancing under state-dependent probabilities. *Ann. Oper. Res.* **2023**, *337*, 993–1008. [CrossRef] [PubMed]
26. Clark, T.W.; Lindsley, K.; Wigmosta, T.B.; Bhagat, A.; Hemmert, R.B.; Uyei, J.; Timbrook, T.T. Rapid multiplex PCR for respiratory viruses reduces time to result and improves clinical care: Results of a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* **2023**, *86*, 462–475. [CrossRef] [PubMed]
27. Tan, Y.; Shilts, M.H.; Rosas-Salazar, C.; Puri, V.; Fedorova, N.; Halpin, R.A.; Ma, S.; Anderson, L.J.; Peebles, R.S.; Hartert, T.V.; et al. Influence of Sex on Respiratory Syncytial Virus Genotype Infection Frequency and Nasopharyngeal Microbiome. *J. Virol.* **2023**, *97*, e0147222. [CrossRef] [PubMed]
28. Zeng, Y.; Wang, G.; Yang, H.; Li, H.; Guo, Y.; Liu, H.; Xu, X.; Zhang, C. Estimating the prevalence of six common respiratory viral infections in Zhangzhou, China using nasopharyngeal swabs in adults and throat swabs in Children. *Sci. Rep.* **2025**, *15*, 487. [CrossRef] [PubMed]
29. Ludlow, M. Respiratory syncytial virus infection in the modern era. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2023**, *36*, 155–163. [CrossRef] [PubMed]
30. Prasad, N.; Walker, T.A.; Waite, B.; Wood, T.; Trenholme, A.A.; Baker, M.G.; McArthur, C.; Wong, C.A.; Grant, C.C.; Huang, Q.S.; et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Adults With Chronic Medical Conditions. *Clin. Infect. Dis.* **2021**, *73*, e158–e163. [CrossRef] [PubMed]
31. Havers, F.P.; Whitaker, M.; Melgar, M.; Chatwani, B.; Chai, S.J.; Alden, N.B.; Meek, J.; Openo, K.P.; Ryan, P.A.; Kim, S.; et al. Characteristics and Outcomes Among Adults Aged ≥ 60 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed Respiratory Syncytial Virus—RSV-NET, 12 States, July 2022–June 2023. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **2023**, *72*, 1075–1082. [CrossRef] [PubMed]
32. Wyffels, V.; Kariburyo, F.; Gavart, S.; Fleischhackl, R.; Yuce, H. A Real-World Analysis of Patient Characteristics and Predictors of Hospitalization Among US Medicare Beneficiaries with Respiratory Syncytial Virus Infection. *Adv. Ther.* **2020**, *37*, 1203–1217. [CrossRef]

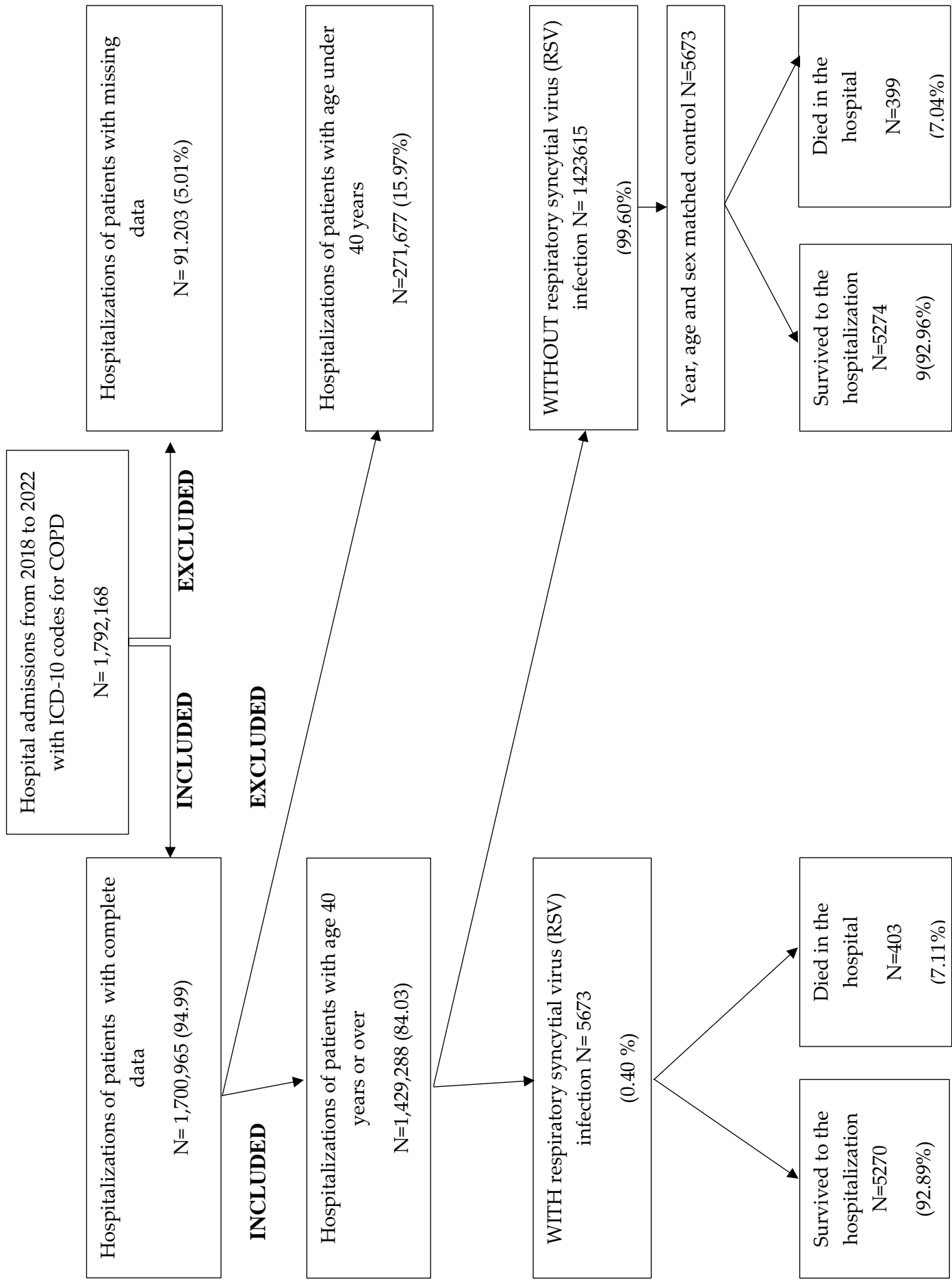
33. Brosh-Nissimov, T.; Ostrovsky, D.; Cahan, A.; Maaravi, N.; Leshin-Carmel, D.; Burrack, N.; Gorfinkel, R.; Nesher, L. Adult Respiratory Syncytial Virus Infection: Defining Incidence, Risk Factors for Hospitalization, and Poor Outcomes, a Regional Cohort Study, 2016–2022. *Pathogens* **2024**, *13*, 750. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Johannesen, C.K.; van Wijhe, M.; Tong, S.; Fernández, L.V.; Heikkinen, T.; van Boven, M.; Wang, X.; Bøås, H.; Li, Y.; Campbell, H.; et al. Age-Specific Estimates of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations in 6 European Countries: A Time Series Analysis. *J. Infect. Dis.* **2022**, *226*, S29–S37. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Lansbury, L.; Lim, B.; Baskaran, V.; Lim, W.S. Co-infections in people with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* **2020**, *81*, 266–275. [[CrossRef](#)]
36. Surie, D.; Yuengling, K.A.; DeCuir, J.; Zhu, Y.; Lauring, A.S.; Gaglani, M.; Ghamande, S.; Peltan, I.D.; Brown, S.M.; Ginde, A.A.; et al. Severity of Respiratory Syncytial Virus vs COVID-19 and Influenza Among Hospitalized US Adults. *JAMA Netw. Open* **2024**, *7*, e244954. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Trifonova, I.; Christova, I.; Madzharova, I.; Angelova, S.; Voleva, S.; Yordanova, R.; Tcherveniakova, T.; Krumova, S.; Korsun, N. Clinical significance and role of coinfections with respiratory pathogens among individuals with confirmed severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection. *Front. Public Health* **2022**, *10*, 959319. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Jain, S.; Self, W.H.; Wunderink, R.G.; Fakhran, S.; Balk, R.; Bramley, A.M.; Chappell, J.D. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *373*, 415–427. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Halpin, D.M.G.; Vogelmeier, C.F.; Agusti, A. COVID-19 and COPD: Lessons beyond the pandemic. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* **2021**, *321*, L978–L982. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Njue, A.; Nuabor, W.; Lyall, M.; Margulis, A.; Mauskopf, J.; Curcio, D.; Kurosky, S.; Gessner, B.D.; Begier, E. Systematic Literature Review of Risk Factors for Poor Outcomes Among Adults With Respiratory Syncytial Virus Infection in High-Income Countries. *Open Forum Infect. Dis.* **2023**, *10*, ofad513. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Ackerson, B.; Tseng, H.F.; Sy, L.S.; Solano, Z.; Slezak, J.; Luo, Y.; Fischetti, C.A.; Shinde, V. Severe Morbidity and Mortality Associated With Respiratory Syncytial Virus Versus Influenza Infection in Hospitalized Older Adults. *Clin. Infect. Dis.* **2019**, *69*, 197–203. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Celante, H.; Oubaya, N.; Fourati, S.; Beaune, S.; Khellaf, M.; Casalino, E.; Ricard, J.-D.; Vieillard-Baron, A.; Heming, N.; Dessap, A.M.; et al. Prognosis of hospitalised adult patients with respiratory syncytial virus infection: A multicentre retrospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* **2023**, *29*, 943.e1–943.e8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Rothman, K.J.; Greenland, S.; Lash, T.L. *Modern Epidemiology*, 3rd ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2008; ISBN 978-0-7817-5564-1/0-7817-5564-6.
44. Jewell, N. *Statistics for Epidemiology*; Chapman and Hall/CRC: Boca Raton, FL, USA, 2004; ISBN 1-58488-433-9.
45. Taylor, J.M. Choosing the number of controls in a matched case-control study, some sample size, power and efficiency considerations. *Stat. Med.* **1986**, *5*, 29–36. [[CrossRef](#)]
46. Sinha, S.; Mukherjee, B. A score test for determining sample size in matched case-control studies with categorical exposure. *Biom. J.* **2006**, *48*, 35–53. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Table S1. International Classification of Diseases 10th Revision (ICD10) codes used in this investigation.

Diagnosis or procedure	IC10 codes
Respiratory syncytial virus infection	J12.1, J20.5, J21.0, B97.4
COPD	J41, J42, J43, J44
Congestive heart failure	I50
Myocardial infarction	I21, I22
Chronic renal disease	N18
Depression	F32
Diabetes	E10, E11
Liver disease	K72 to K77
Peripheral vascular disease	I71, I79, I739, R02, Z958, Z959
Cerebrovascular disease	I60, I61, I62, I63, I65, I66, G450, G451, G452, G458, G459, G46, I64, G454, I670, I671, I672, I674, I675, I676, I677 I678, I679, I681, I682, I688, I69
Cancer	C00, C26, C30, C34, C37, C41, C43, C45, C58, C60, C76, C81, C85, C88, C90, C97, C77, C80
Asthma	J45
Emphysema	J43
Bronchiectasis	J47
Acute bronchitis	J20
Bronchiolitis	J21
Influenza	J09-J11
COVID 19	B97.29 U07.1
Pneumonia	J13 to J18 and J95.851
Obesity	E66.09, E66.1 E66.3, E66.8 E66.9 E66.2, E66.01
Obstructive Sleep Apnea (OSA)	G47.3 to G473.9
Invasive mechanical ventilation	5A1935Z 5A1945Z, 5A1955Z,
Non-invasive mechanical ventilation	5A09357, 5A09457, 5A09557
Code for long term (current) use of steroids	Z79.5
Dependence on supplemental oxygen	Z99.81

Figure S1. Flowchart of COPD patient's selection and hospital outcome according to the presence of respiratory syncytial virus infection










3.3. TERCER ARTÍCULO

El último artículo que compone esta tesis, examina, en línea con los objetivos de esta, la evolución durante un periodo de 5 años de los ingresos hospitalarios en España de pacientes con infección por VRS e IC. Está publicado en la revista *Viruses* con la participación de un equipo multidisciplinar de autores. Mi contribución principal como primera autora se centró en la concepción del estudio y la redacción de la discusión y la síntesis final con las conclusiones.

Gómez-García RM, Jiménez-García R, López-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, Jimenez-Sierra A, Cuadrado-Corrales N, Zamorano-León JJ, Carabantes-Alarcón D, Bodas-Pinedo A, De-Miguel-Díez J. The Role of Respiratory Syncytial Virus Infection in the Hospitalization and Mortality of Adults with Congestive Heart Failure in Spain, 2018-2022. *Viruses*. 2025 Apr 1;17(4):516. doi: 10.3390/v17040516. PMID: 40284959; PMCID: PMC12030917.

Article

The Role of Respiratory Syncytial Virus Infection in the Hospitalization and Mortality of Adults with Congestive Heart Failure in Spain, 2018–2022

Rosa María Gómez-García ¹, Rodrigo Jiménez-García ^{2,*} , Ana López-de-Andrés ³ ,
Valentín Hernández-Barrera ⁴ , Ana Jimenez-Sierra ⁵, Natividad Cuadrado-Corrales ² ,
José Javier Zamorano-León ² , David Carabantes-Alarcón ² , Andrés Bodas-Pinedo ² and Javier De-Miguel-Díez ¹ 

- ¹ Respiratory Care Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Universidad Complutense de Madrid, 28007 Madrid, Spain; rosamg07@ucm.es (R.M.G.-G.); javier.miguel@salud.madrid.org (J.D.-M.-D.)
- ² Department of Public Health & Maternal and Child Health, Faculty of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain; mariancu@ucm.es (N.C.-C.); josejzam@ucm.es (J.J.Z.-L.); dcaraban@ucm.es (D.C.-A.); abodas@ucm.es (A.B.-P.)
- ³ Department of Public Health & Maternal and Child Health, Faculty of Pharmacy, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain; anailo04@ucm.es
- ⁴ Preventive Medicine and Public Health Teaching and Research Unit, Health Sciences Faculty, Rey Juan Carlos University, 28922 Alcorcón, Spain; valentin.hernandez@urjc.es
- ⁵ Faculty of Medicine, Universidad San Pablo Ceu, 28668 Madrid, Spain; a.jimenez100@usp.ceu.es
- * Correspondence: rodrijim@ucm.es

Abstract: (1) Background: Heart failure (HF) is a growing health concern, with decompensations being a major cause of hospital admissions. Respiratory syncytial virus (RSV) infection can trigger HF exacerbations, increasing morbidity and mortality. This study analyzed hospitalizations for HF with RSV infection in Spain from 2018 to 2022 using data from the Spanish Hospital Discharge Database. (2) Methods: We included patients aged ≥ 40 years with a diagnosis of HF, selecting a matched control group without RSV infection based on the HF diagnostic code position, year of admission, sex, and age. (3) Results: Of 424,413 HF hospitalizations, 0.47% (1988) involved RSV infection. Hospitalizations for HF with RSV increased over time, except for a decline in 2020–2021. ICU admissions and hospital length of stay decreased, but in-hospital mortality and costs remained unchanged. Patients with RSV had fewer comorbidities than those without RSV but experienced a higher mortality, more frequent non-invasive ventilation, longer hospital stays, and greater costs. Factors linked to higher mortality included advanced age, myocardial infarction, SARS-CoV-2 coinfection, and oxygen therapy dependence. RSV infection was independently associated with increased in-hospital mortality. (4) Conclusions: These findings highlight the need for early RSV detection in HF patients to implement preventive measures and reduce severe disease outcomes.

Keywords: heart failure; respiratory syncytial virus; hospitalizations; mortality; costs; Spain



Academic Editor: Yinzhong Shen

Received: 3 March 2025

Revised: 26 March 2025

Accepted: 30 March 2025

Published: 1 April 2025

Citation: Gómez-García, R.M.; Jiménez-García, R.; López-de-Andrés, A.; Hernández-Barrera, V.; Jimenez-Sierra, A.; Cuadrado-Corrales, N.; Zamorano-León, J.J.; Carabantes-Alarcón, D.; Bodas-Pinedo, A.; De-Miguel-Díez, J. The Role of Respiratory Syncytial Virus Infection in the Hospitalization and Mortality of Adults with Congestive Heart Failure in Spain, 2018–2022. *Viruses* **2025**, *17*, 516. <https://doi.org/10.3390/v17040516>

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Heart failure (HF) is a major global health issue with an increasing prevalence. Its natural progression is characterized by acute decompensation episodes, which are the leading cause of hospitalization. Hospital admissions signify a turning point in the disease course, as they increase the risk of recurrent hospitalizations and are associated with higher mortality rates [1–3].

Respiratory syncytial virus (RSV) infection is also a significant cause of hospital admissions, exhibiting strong seasonal patterns. For a long time, RSV infection in adults was underestimated, as it was primarily considered a severe disease in infants and young children [4]. However, the widespread use of rapid polymerase chain reaction (PCR) testing has improved the identification of the RSV burden across different populations. Severe cases predominantly affect children under 2 years, older adults, immunocompromised individuals, and those with underlying comorbidities [4–7].

RSV transmission occurs through mucosal contact with infected secretions via respiratory droplets, aerosolized particles, or contaminated surfaces. Hospital staff may facilitate nosocomial infections, as the virus remains viable for up to 5 h on gloves, 6 h on non-porous surfaces, and approximately 30 min on skin [8]. High-risk groups for severe RSV infection include children under 2 years, the elderly, immunosuppressed individuals, and patients with respiratory or cardiovascular comorbidities [9]. Viral shedding begins approximately 24 h after infection but varies depending on host age, disease severity, and immune status. Adults typically shed the virus for 3–7 days, whereas immunocompromised individuals may continue shedding for several months [8]. Immunosenescence plays a critical role in the development and severity of RSV infection [9].

RSV infection is associated with an increased mortality in vulnerable populations. A study conducted in Southern California (2011–2015) found that hospitalized adults over 60 years old had comparable in-hospital mortality rates between RSV and influenza infections. Notably, 35% of RSV-infected patients had HF [10].

Infections, particularly respiratory infections, are among the most common comorbidities in hospitalized HF patients. Respiratory infections trigger and exacerbate cardiac events through acute systemic inflammation, contributing to arrhythmias, myocardial ischemia, hypoxemia, and sympathetic activation, ultimately leading to HF decompensation [11]. RSV-associated respiratory disease is complicated by cardiovascular events in 14–22% of hospitalized adults, including worsening congestive HF, acute coronary syndrome, and arrhythmias. Additionally, underlying cardiovascular disease is present in 45–63% of hospitalized RSV cases [12]. A U.S. study found RSV hospitalization rates to be 4.0–33.2 times higher in HF patients compared to those without HF [13].

Discrepancies exist regarding the severity of RSV infection in HF patients. Falsey et al. did not observe an increased severity in HF patients [14], while other studies reported hospitalization rates eight times higher in HF patients compared to non-HF adults [15].

Understanding the epidemiology of RSV infection in high-risk populations, such as HF patients, is crucial for developing preventive strategies and guiding public health policies [16]. In recent years, RSV vaccines have been developed. In Spain, an available vaccine demonstrated a 73.8% efficacy against severe disease over two seasons in individuals with at least one cardiorespiratory comorbidity [17]. It is anticipated that vaccination will lead to a significant epidemiological shift, reducing morbidity and mortality, similar to what has been observed with SARS-CoV-2.

In this study, we aimed to describe and analyze the hospitalizations of patients with HF and RSV infection in Spain between 2018 and 2022. We also compared patients infected with RSV with those not infected with RSV to assess differences in hospital outcomes.

2. Materials and Methods

An epidemiological retrospective observational study was conducted with a descriptive approach. The data source was the Spanish Hospital Discharge Database (SHDD), which compiles demographic details (age and sex), primary and secondary diagnoses (up to 19 additional conditions), records of diagnostic and therapeutic interventions (a maximum of 20 per patient), ICU admissions, LOHS, discharge outcomes (recovery or

death), and healthcare costs. Diagnoses and procedures in the SHDD are coded using the ICD-10 system, and further details are available online [18]. The study analyzed data from 1 January 2018 to 31 December 2022.

2.1. Participants

The population included patients hospitalized in Spain's public hospitals from 2018 to 2022, with a diagnosis of congestive heart failure appearing in any of the 20 fields in the SHDD. Individuals under 40 years of age were excluded due to the low prevalence of congestive heart failure in this age group [19]. Cases were also excluded if key variables such as age, sex, admission and discharge dates, or discharge status were missing. Congestive heart failure patients were classified based on the presence or absence of an RSV infection identified through an ICD-10 code.

For comparability, each congestive heart failure patient with an RSV infection was matched with a congestive heart failure patient without an RSV infection. The matching was based on the position of the congestive heart failure code in diagnostic fields (1–20), the year of admission, age, and sex. If multiple matches met the criteria, one was selected randomly.

2.2. Study Variables

The main outcome was in IHM, calculated as the percentage of patients who died during hospitalization. Secondary outcomes included ICU admissions, use of mechanical ventilation (both invasive and non-invasive), dependence on supplemental oxygen, LOHS, and hospitalization costs. Other variables examined were patient demographics and comorbidities.

Comorbidities were assessed using the Charlson Comorbidity Index (CCI), adapted for administrative databases coded with ICD-10 [20,21]. Additional conditions, such as arterial hypertension, dyslipidemia, atrial fibrillation, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), emphysema, bronchiectasis, acute bronchitis, bronchiolitis, influenza, COVID-19, obesity, pneumonia, depression, and obstructive sleep apnea (OSA), were also analyzed. The procedures studied included mechanical ventilation, long-term steroid use, and dependence on supplemental oxygen. ICD-10 codes for all variables are detailed in Table S1.

2.3. Statistical Analysis

We estimated the standardized incidence rate per 100,000 inhabitants per year and analyzed the time trend using Joint Point Regression (Joint Point Regression program, National Cancer Institute 2025).

Categorical variables were described as frequencies and percentages, while continuous variables were presented as means with standard deviations or medians with first and third quartile (Q1 and Q3) for those variables not normally distributed according to the Kolmogórov–Smirnov test (CCI, LOHS, and costs). Changes in variable distribution over the 2018–2022 period were analyzed using the Cochran–Armitage or Cochran–Mantel–Haenszel tests for categorical data and linear regression or Jonckheere–Terpstra tests for continuous data.

Group comparisons employed Fisher's exact test for categorical variables and *t*-tests or Mann–Whitney tests for continuous variables.

Multiple testing correction was performed using the Benjamini and Hochberg method to control the false discovery rate. The procedure involved sorting the *p*-values from smallest to largest and setting the false discovery rate (*q*-value) as the proportion of *p*-values less than or equal to each value in the sorted list, divided by the position of the value in the list. Results with a *q*-value < 0.05 were considered significant [22].

To assess factors influencing IHM (dependent variable), multivariable logistic regression models were developed. Separate models were created for congestive heart failure patients with RSV, the matched congestive heart failure patients without RSV, and the overall group to evaluate RSV's impact on mortality while controlling for confounders. In the logistic model of all patients, we included those heart failure patients with RSV and their matched control patients with congestive heart failure patients without RSV infection ($n = 3976$ patients).

The models were constructed according to the following steps. First, a bivariate analysis was conducted to assess the association between each independent variable and the dependent variables, identifying potential candidates for the multivariable model. All independent variables with a significant bivariate association ($p < 0.1$) and those considered scientifically relevant, including potential confounders based on the reviewed literature, were included in the initial model. For all models, we included the following variables: sex, age, dependence on supplemental oxygen, non-invasive mechanical ventilation, myocardial infarction, chronic renal disease, cancer, COPD, and COVID-19. RSV infection was only in the last model. Second, the importance of each independent variable was assessed using the Wald statistic, and variables that did not contribute significantly were eliminated through an iterative process, comparing models with the Likelihood Ratio test. Third, collinearity was evaluated using the Variance Inflation Factor (VIF), and potential two-way interactions were tested. Fourth, model fit was assessed using the Hosmer–Lemeshow test. Finally, odds ratios (ORs) with their corresponding 95% confidence intervals (CIs) were reported for each category of covariates independently associated with IHM.

All analyses were conducted using Stata version 14, with a p -value < 0.05 considered significant.

2.4. Ethical Considerations

The SHDD is managed by the Spanish Ministry of Health (SMH), which provides anonymized data to researchers upon application. Since the database is administrative and anonymized, Spanish law does not require ethics committee approval or informed consent for its use in epidemiological studies [18,23].

3. Results

Between 2018 and 2022, a total of 424,413 individuals aged 40 years or older with a diagnosis of congestive heart failure were admitted to public hospitals in Spain. Of these patients, 1988 (0.47%) were identified as having a recorded diagnosis of RSV infection.

3.1. Temporal Trends in Congestive Heart Failure and RSV-Related Hospitalizations and Associated Characteristics

As outlined in Table 1, the annual number of hospitalizations for congestive heart failure with RSV infection rose between 2018 and 2019, decreased slightly in 2020, experienced a sharp decline in 2021, and subsequently rebounded in 2022. The estimated standardized incidence rate per 100,000 inhabitants ranged from 0.40 in the year 2021 to 2.52 in the year 2020, with no significant variation overtime according to Joint Point Regression ($p = 0.857$).

The proportion of congestive heart failure patients hospitalized with an RSV infection increased significantly from 0.37% in 2018 to 0.75% in 2022 ($p < 0.001$). The distribution between men and women was nearly equal (50.6% vs. 49.4%; $p = 0.425$). The mean age remained stable at approximately 80 years throughout the study period, as did the median CCI ($p = 0.609$).

Table 1. Characteristics of patients hospitalized with a diagnosis of congestive heart failure and respiratory syncytial virus infection in Spain (2018–2022).

Characteristics	2018	2019	2020	2021	2022	<i>p</i> Trend	
Number of patients	311	481	390	110	696		
Standardized incidence rate. Per 100,000 inhabitants *	1.19	1.81	1.44	0.40	2.52	0.857	
Sex n (%)	Men	167 (53.7)	251 (52.18)	200 (51.28)	51 (46.36)	337 (48.42)	0.425
	Women	144 (46.3)	230 (47.82)	190 (48.72)	59 (53.64)	359 (51.58)	
Age, mean (SD)	80.13 (8.61)	80.74 (8.73)	80.61 (9.08)	82.59 (9.94)	81.48 (9.48)	0.056	
Age groups, n (%)	40–64 years	17 (5.47)	22 (4.57)	19 (4.87)	8 (7.27)	42 (6.03)	0.629
	64–74 years	57 (18.33)	93 (19.33)	69 (17.69)	14 (12.73)	109 (15.66)	
	75+ years	237 (76.21)	366 (76.09)	302 (77.44)	88 (80)	545 (78.3)	
CCI, n (%)	0	28 (9)	50 (10.4)	40 (10.26)	15 (13.64)	91 (13.07)	0.424
	1–2	96 (30.87)	163 (33.89)	128 (32.82)	41 (37.27)	222 (31.9)	
	3+	187 (60.13)	268 (55.72)	222 (56.92)	54 (49.09)	383 (55.03)	
CCI, edian (Q1–Q3)	3 (2–4)	3 (2–5)	3 (2–4)	4 (2–5)	3 (2–5)	0.909	
Admission to ICU n (%)	19 (6.11)	34 (7.07)	29 (7.44)	3 (2.73)	20 (2.87)	0.002	
IHM n (%)	28 (9)	51 (10.6)	40 (10.26)	15 (13.64)	68 (9.77)	0.711	
LOHS, median (Q1–Q3)	9 (5–14)	9 (6–14)	8 (5–13)	8 (6–14)	7 (4.5–12)	0.011	
Costs in euros, median (Q1–Q3)	3226 (3052–3660)	3302 (3289–4522)	4015 (3619–4964)	3878 (3428–4843)	3616 (3063–4975)	<0.001	

* Time trend was analyzed with Joint Point Regression. CCI: Charlson Comorbidity Index. IHM: in-hospital mortality. LOHS: length of hospital stay. ICU: intensive care unit. SD: standard deviation. Q1–Q3: first and the third quartiles.

The proportion of patients requiring ICU admission steadily declined, from 6.11% in 2018 to 2.87% in 2022 ($p = 0.002$). IHM exhibited a modest increase over the study period, though no statistically significant trend was observed (9% in 2018 vs. 9.77% in 2022), with a marked peak in 2020 (13.64%). The median LOHS decreased significantly from 9 days in 2018 to 7 days in 2022. Hospitalization costs remained stable between 2018 and 2022.

3.2. Characteristics, Outcomes, and Comorbidities of Congestive Heart Failure Patients Hospitalized with and Without RSV Infection

Table 2 provides a comparative analysis of hospitalizations involving congestive heart failure patients with RSV infection and matched congestive heart failure patients without RSV infection based on year of admission, age, and sex. Following matching, the median CCI was significantly higher in the non-RSV group (3 versus 4; $p < 0.001$). Conversely, patients with ab RSV infection demonstrated higher rates of non-invasive mechanical ventilation (9.46% versus 4.53%; $p < 0.001$), IHM (10.16% versus 8.25%; $p = 0.037$), LOHS (8 versus 7 days; $p < 0.001$), and median hospitalization costs (3740 euros vs. 3616, $p < 0.001$).

Table 2. Characteristics of patients hospitalized with a diagnosis of congestive heart failure and respiratory syncytial virus infection (RSV) and age–sex-matched controls without syncytial virus infection in Spain (2018–2022).

Characteristics		RSV	NO RSV	<i>p</i>
Sex n (%)	Men	1006 (50.6)	1006 (50.6)	NA
	Women	982 (49.4)	982 (49.4)	
Age, mean (SD)		80.98 (9.13)	80.98 (9.13)	NA
Age groups, n (%)	40–64 years	108 (5.43)	108 (5.43)	NA
	64–74 years	342 (17.2)	342 (17.2)	
	75+ years	1538 (77.36)	1538 (77.36)	
CCI, n (%)	0	224 (11.27)	172 (8.65)	<0.001
	1–2	650 (32.7)	564 (28.37)	
	3+	1114 (56.04)	1252 (62.98)	
CCI, median (Q1–Q3)		3 (5–2)	4 (5–2)	<0.001
Invasive mechanical ventilation, n (%)	Yes	45 (2.26)	36 (1.81)	0.312
Non-invasive mechanical ventilation n (%)	Yes	188 (9.46)	90 (4.53)	<0.001
Dependence on supplemental oxygen n (%)	Yes	296 (14.89)	330 (16.6)	0.139
Admission to ICU n (%)	Yes	105 (5.28)	104 (5.23)	0.943
IHM n (%)	Yes	202 (10.16)	164 (8.25)	0.037
LOHS, median (Q1–Q3)		8 (13–5)	7 (12–4)	<0.001
Costs in euros, median (Q1–Q3)		3616 (4522–3199)	3740 (5138–3226)	<0.001

CCI: Charlson Comorbidity Index. IHM: in-hospital mortality. LOHS: length of hospital stay. NA: not available. Q1–Q3: first and the third quartiles.

When comparing comorbidities, as shown in Table 3, the most prevalent chronic conditions included COPD (66.5% in patients with RSV versus 71.08% in patients without RSV; $p = 0.006$), atrial fibrillation (51.51% versus 52.01%; $p = 0.908$), and dyslipidemia (39.39% versus 41.85%; $p = 0.179$). Asthma was significantly more frequent in patients with an RSV infection (29.93% versus 24.85%; $p < 0.001$), as were acute bronchitis (17.15% versus 3.57%; $p < 0.001$) and other respiratory conditions such as influenza and bronchiolitis. Conversely, diagnoses of myocardial infarction ($p = 0.008$), peripheral vascular disease ($p < 0.001$), cerebrovascular disease ($p = 0.010$), cancer ($p = 0.004$), COPD ($p = 0.006$), and COVID-19 ($p < 0.001$) were less frequent in patients with an RSV infection.

Table 3. Comorbidities and coinfections of patients hospitalized with a diagnosis of congestive heart failure and respiratory syncytial virus infection (RSV) and age–sex-matched controls without syncytial virus infection in Spain (2018–2022).

Comorbidities and Coinfections	RSV	NO RSV	<i>p</i>	q-Value
Arterial hypertension, n (%)	252 (12.68)	281 (14.13)	0.177	0.260
Dyslipidemia, n (%)	783 (39.39)	832 (41.85)	0.114	0.179
Atrial fibrillation, n (%)	1024 (51.51)	1034 (52.01)	0.751	0.908
Myocardial infarction, n (%)	22 (1.11)	46 (2.31)	0.003	0.008
Chronic renal disease, n (%)	663 (33.35)	715 (35.97)	0.083	0.152
Depression, n (%)	88 (4.43)	87 (4.38)	0.938	0.938
Diabetes, n (%)	731 (36.77)	736 (37.02)	0.869	0.910
Liver disease, n (%)	98 (4.93)	95 (4.78)	0.825	0.908

Table 3. Cont.

Comorbidities and Coinfections	RSV	NO RSV	p	q-Value
Peripheral vascular disease, n (%)	139 (6.99)	206 (10.36)	<0.001	<0.001
Cerebrovascular disease, n (%)	86 (4.33)	127 (6.39)	0.004	0.010
Cancer, n (%)	113 (5.68)	165 (8.3)	0.001	0.004
Asthma, n (%)	595 (29.93)	494 (24.85)	<0.001	<0.001
COPD, n (%)	1322 (66.5)	1413 (71.08)	0.002	0.006
Emphysema, n (%)	132 (6.64)	148 (7.44)	0.321	0.441
Bronchiectasis, n (%)	192 (9.66)	197 (9.91)	0.790	0.908
Acute bronchitis, n (%)	341 (17.15)	71 (3.57)	<0.001	<0.001
Bronchiolitis, n (%)	37 (1.86)	3 (0.15)	<0.001	<0.001
Influenza, n (%)	58 (2.92)	36 (1.81)	0.022	0.048
COVID-19, n (%)	28 (1.41)	109 (5.48)	<0.001	<0.001
Pneumonia, n (%)	168 (8.45)	205 (10.31)	0.044	0.088
Obesity, n (%)	414 (20.82)	373 (18.76)	0.103	0.174
OSA, n (%)	305 (15.34)	322 (16.2)	0.459	0.594

OSA: obstructive sleeping apnea. COPD: chronic obstructive pulmonary disease. Q-value test for multiple testing correction.

3.3. Multivariable Analysis of Factors Associated with IHM in Congestive Heart Failure Patients with and Without RSV Infection

The variables linked to IHM are presented in Table 4. Factors associated with a higher IHM in both congestive heart failure patients with and without an RSV infection included an older age, myocardial infarction, COVID-19, and dependence on supplemental oxygen. Chronic renal disease and cancer were factors associated with IHM in patients without an RSV infection. Concomitant COPD was associated with IHM only among patients with an RSV infection.

Table 4. Factors associated with in-hospital mortality among patients hospitalized with a diagnosis of congestive heart failure according to the presence of respiratory syncytial virus infection (RSV) in Spain (2018–2022).

Factors	RSV OR (95% CI)	No RSV OR (95% CI)	All Patients OR (95% CI)
40–64 years	1	1	1
65–74 years	1.71 (0.65–4.52)	1.63 (0.62–4.29)	1.62 (0.83–3.18)
75 years or more	3.53 (1.41–8.87)	3.45 (1.37–8.64)	3.41 (1.81–6.45)
Dependence on supplemental oxygen	1.53 (1.05–2.35)	1.44 (1.08–1.98)	1.45 (1.15–1.75)
Non-invasive mechanical ventilation	3.32 (2.17–5.09)	1.72 (0.95–3.13)	2.54 (1.81–3.56)
Myocardial infarction	5.77 (2.19–15.15)	1.95 (1.11–3.81)	2.58 (1.42–4.69)
Chronic renal disease	1.3 (0.94–1.81)	1.42 (1.05–1.92)	1.34 (1.08–1.67)
Cancer	0.98 (0.51–1.89)	2.83 (1.87–4.28)	2.03 (1.45–2.85)
COPD	1.46 (1.06–2.65)	1.06 (0.56–2.04)	1.14 (0.72–1.8)
COVID-19	4.19 (1.74–10.12)	2.37 (1.41–3.98)	2.55 (1.64–3.96)
Respiratory syncytial virus	NA	NA	1.29 (1.01–1.59)

COPD: chronic obstructive pulmonary disease. NA: not available.

The use of non-invasive mechanical ventilation was associated with a higher IHM in patients with an RSV infection (OR 3.32; 95%CI 2.17–5.09).

In the overall study population, the presence of an RSV infection was associated with a modest but statistically significant increase in IHM (OR 1.29; 95% CI 1.01–1.59) after multivariable adjustment.

4. Discussion

We found that only 0.47% of hospitalized HF patients had an RSV infection. Moreover, we observed an increase in cases between 2018 and 2019, followed by a decline in 2020, a further drop in 2021, and a subsequent resurgence in 2022. The reductions in prevalence can be attributed to COVID-19 containment measures during 2020–2021, including social isolation, movement restrictions, mask usage, and physical distancing. Conversely, the later increase may be related to the relaxation of these measures and the expanded use of PCR testing, which allows for better virus detection [24,25].

Over time, the profile of HF patients with an RSV infection remained unchanged, with a similar sex distribution, an average age of approximately 80 years, and a stable Charlson Comorbidity Index. Although literature on this topic is scarce, it is known that HF patients with an RSV infection are more likely to develop severe disease. Landi et al. examined the hospitalizations of patients diagnosed with an RSV infection in the U.S. over six seasons (2016–2022), finding a higher hospitalization rate among high-risk patients, particularly those over 65 years or with comorbidities such as COPD, HF, or asthma [26]. However, cross-country comparisons remain challenging. Savarese et al., in their global review of HF epidemiology, highlighted a significant heterogeneity among populations, with notable geographic variations. HF prevalence is rising due to aging populations, advances in treatments, and the availability of more effective therapies, but these factors differ across countries [27].

Despite the increased severity of RSV-associated HF, our study showed a decrease in ICU admissions over time, from 6.11% in 2018 to 2.87% in 2022. In the general RSV-infected population, reported ICU admission rates were higher. Tseng et al. described a 17.9% ICU admission rate in RSV-infected adults over 60 years in California [28]. Similarly, Havers et al. found an ICU admission rate of 19.1% among RSV-infected adults over 18 years hospitalized in the U.S. between 2016 and 2023 [29]. Additionally, Alfano et al. conducted a literature review reporting that 10–13% of RSV-hospitalized adults required ICU admission, attributing severe disease to multifactorial causes, including immunosenescence, hypoxia, and febrile syndrome [30]. Differences between studies may be due to variations in their study populations influenced by age, race, and geographic origin.

During the study period, we also observed a decrease in LOHS, from 9 days in 2018 to 7 days in 2022. The reported LOHS among RSV-hospitalized patients varies widely. Havers et al. reported a shorter LOHS (4.1 days) among U.S. adults ≥ 60 years hospitalized between October 2022 and April 2023 [31]. This variability may be explained by differences in age, race, healthcare systems, and study settings across countries.

IHM remained stable throughout the study, except during the COVID-19 pandemic, when it increased. There are no specific series measuring mortality in HF patients with an RSV infection, but studies have analyzed mortality in RSV-infected adults. Tseng et al. reported a lower IHM (5.6%) in RSV-hospitalized adults over 60 years (2011–2015) [28], as did Havers et al. (4.7%) in U.S. adults over 60 years (2016–2023) [29]. However, other studies reported higher mortality rates, ranging from 11% to 18%, in RSV-infected patients over 65 years [24,30,32,33]. The differences in mortality may be attributed to our study's inclusion of adults over 40 years, potentially resulting in a lower mortality since HF alone does not explain the reduced mortality risk. Additionally, variations between studies may arise from differences in methodologies, inclusion criteria, case definitions, study populations, RSV epidemiology, and healthcare-seeking behaviors [32].

When comparing HF patients with and without an RSV infection, we found that the median CCI was significantly higher in the non-RSV group (4 vs. 3; $p < 0.001$). Despite having fewer comorbidities, the RSV-infected group exhibited greater severity, with higher rates of non-invasive mechanical ventilation (NIMV), IHM, and LOHS, leading to higher

hospitalization costs. While extensive literature exists on HF-related costs, no studies specifically compare the costs associated with RSV infection. Kwok et al. analyzed HF-related costs in U.S. inpatients (2010–2014), finding mean total costs of USD 15,618 ± USD 25,264 for patients readmitted within 30 days and USD 11,845 ± USD 22,710 for those without readmission. They identified factors associated with higher hospital costs, including invasive procedures (e.g., coronary angiography, mechanical ventilation) and comorbidities such as cardiopulmonary disorders, valvular heart disease, and bleeding [34]. Wyffels et al. analyzed U.S. adults diagnosed with RSV (2011–2015), finding that high-risk patients (with COPD, HF, or immunosuppression) had an additional cost burden of USD 9210 per patient after an RSV diagnosis [35]. Carrico et al. estimated an annual RSV burden of 4.0 million cases and USD 6.6 billion in economic costs in U.S. adults over 60 years, with the highest impact among HF patients [36].

The most common comorbidities in both HF groups (with and without RSV) were COPD, atrial fibrillation, and dyslipidemia. HF patients with an RSV infection had a higher prevalence of asthma and were more frequently diagnosed with acute bronchitis, bronchiolitis, or influenza coinfection. In contrast, HF patients without an RSV infection had higher rates of cardiovascular, respiratory, and oncological comorbidities. Risk factors for increased mortality included an advanced age, myocardial infarction, SARS-CoV-2 coinfection, and oxygen therapy dependence. In the RSV-infected group, COPD was associated with a higher IHM. Similarly, Carballo et al. found increased mortality in COPD patients [37]. Several studies report a 10–40% prevalence of HF-COPD coexistence due to shared pathogenic mechanisms, and this association is linked to an increased disease severity [38,39].

One of the most notable findings of our study was the higher IHM in RSV-infected patients after multivariable adjustment (OR 1.29; 95% CI 1.01–1.59). Similarly, Ivey et al. found higher RSV-associated mortality rates in their 2018 review [12]. Falsey et al. also reported an increased mortality in RSV-infected patients compared to those with cardiac conditions without RSV [40]. Hansen et al. analyzed U.S. death certificates (1999–2018), finding higher RSV mortality rates in adults over 65 years, with a stable annual mortality but geographic variations [25]. Tseng et al. studied RSV-hospitalized adults over 60 years (2011–2015) and reported an IHM of 5.6%, with higher mortality in those over 75 years. They identified advanced age, prior hospitalizations, and HF decompensation as predictors of medium- and long-term mortality [28].

In our study, it is striking that cancer and chronic kidney disease are not factors associated with hospital mortality among HF hospitalized patients with an RSV infection. Although the cause is unknown, it is possible that these patients are admitted with a less serious disease when they have an RSV infection because of the clinicians' fear that they will show a poor outcome. In the same line, Cole et al. also described a low mortality associated with RSV infection in pediatric oncology patients [41].

The strengths of our study include the large sample size, five-year consecutive data analysis, and the use of the SNHDD. However, our study has limitations. The data source is administrative rather than clinical, meaning diagnostic codes do not capture disease severity or causal relationships. The registry is heterogeneous and lacks a standardized collection protocol, as diagnoses originate from hospital discharge reports across multiple centers and physicians. On the other hand, patients with more severe baseline conditions are more likely to be diagnosed with RSV, potentially leading to an overestimation of ICU admissions and mortality rates. Furthermore, the SHDD does not include data on pharmacological therapy. Another limitation is the racial homogeneity of the Spanish population, which may limit the generalizability of our findings to other regions.

The number of variables included in the multivariable models may seem high. However, the rule of thumb classically says that logistic models should be used with a minimum of 10 outcome events per predictor variable [42]. We constructed three models, for patients with RSV (outcome variable N = 202), no RSV (outcome variable N = 164), and all patients (outcome variable N = 366). The number of predictor variables for the three models were 11, 11, and 12 respectively. Finally, we were unable to analyze the effect of RSV vaccination in patients with HF, as these vaccines were approved for use in Spain after the period evaluated in this study.

5. Conclusions

In conclusion, the prevalence of RSV infection in HF patients increased throughout the study period. Despite having a lower comorbidity burden, HF patients with an RSV infection exhibited a greater disease severity, including longer hospital stays, a higher mortality, and consequently, increased hospital costs. Therefore, the early detection of RSV infection is crucial to implementing measures that prevent complications and reduce the mortality associated with severe disease. The use of vaccination and other preventive strategies could help mitigate RSV-related complications and mortality in patients with heart failure.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/v17040516/s1>, Table S1: International Classification of Diseases 10th Revision (ICD10) codes used in this investigation.

Author Contributions: Conceptualization, R.M.G.-G., R.J.-G. and J.D.-M.-D.; Methodology A.L.-d.-A., J.J.Z.-L., N.C.-C. and A.J.-S.; Validation, D.C.-A. and A.B.-P.; Data curation, V.H.-B.; Formal analysis, V.H.-B.; Funding, J.D.-M.-D., A.L.-d.-A. and R.J.-G.; Writing—original draft, R.M.G.-G., R.J.-G. and J.D.-M.-D.; Writing—review and editing, A.L.-d.-A., J.J.Z.-L., N.C.-C., D.C.-A., A.B.-P. and A.J.-S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study is part of the research funded by the Sociedad Española de Neumología y Cirugía de Tórax (SEPAR), Research Aid 2022, project number 1309, and the Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía de Tórax (NEUMOMADRID), XXII Awards Edition (2022). This work has also been supported by the Madrid Government (Comunidad de Madrid-Spain) under the Multiannual Agreement with Universidad Complutense de Madrid in the Excellence Program for university teaching staff, in the context of the V PRICIT (Regional Program of Research and Technological Innovation), and by the Universidad Complutense de Madrid, Grupo de Investigación en Epidemiología de las Enfermedades Crónicas de Alta Prevalencia en España (970970).

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: According to the contract signed with the Spanish Ministry of Health and Social Services, which provided access to databases from the Spanish National Hospital Database, we cannot share the databases with any other investigator, and we have to destroy the databases once the investigation has concluded. Consequently, we cannot upload the databases to any public repository. However, any investigator can apply for access to the databases by filling out the questionnaire available at <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SolicitudCMBD.htm> (accessed on 26 October 2024). All other relevant data are included in the paper.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Abbreviations

The following abbreviations are used in this manuscript:

CCI	Charlson Comorbidity Index
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
HF	Heart failure
ICU	Intensive care unit
IHM	In-hospital mortality
LOHS	Length of hospital stay
NIMV	Non-invasive mechanical ventilation
OSA	Obstructive sleep apnea
PCR	Polymerase chain reaction
RSV	Respiratory syncytial virus
SHDD	Spanish Hospital Discharge Database
SMH	Spanish Ministry of Health

References

- Aronson, D. Environmental factors, winter respiratory infections and the seasonal variation in heart failure admissions. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 11292. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Khan, M.S.; Shahid, I.; Bennis, A.; Rakisheva, A.; Metra, M.; Butler, J. Global epidemiology of heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.* **2024**, *21*, 717–734. [[CrossRef](#)]
- Salah, H.M.; Minhas, A.M.K.; Khan, M.S.; Khan, S.U.; Ambrosy, A.P.; Blumer, V.; Vaduganathan, M.; Greene, S.J.; Pandey, A.; Fudim, M. Trends and characteristics of hospitalizations for heart failure in the United States from 2004 to 2018. *ESC Heart Fail.* **2022**, *9*, 947–952. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Walsh, E.E. Respiratory Syncytial Virus Infection: An Illness for All Ages. *Clin. Chest Med.* **2017**, *38*, 29–36. [[CrossRef](#)]
- Satia, I.; Adatia, A.; Cusack, R.P.; Greene, J.M.; O’Byrne, P.M.; Killian, K.J.; Johnston, N. Influence of age, sex and respiratory viruses on the rates of emergency department visits and hospitalisations with respiratory tract infections, asthma and COPD. *ERJ Open Res.* **2021**, *7*, 00053–02021. [[CrossRef](#)]
- Binder, W.; Thorsen, J.; Borczuk, P. RSV in adult ED patients: Do emergency providers consider RSV as an admission diagnosis? *Am. J. Emerg. Med.* **2017**, *35*, 1162–1165. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Prasad, N.; Walker, T.A.; Waite, B.; Wood, T.; Trenholme, A.A.; Baker, M.G.; McArthur, C.; Wong, C.A.; Grant, C.C.; Huang, Q.S.; et al. Respiratory Syncytial Virus–Associated Hospitalizations Among Adults With Chronic Medical Conditions. *Clin. Infect. Dis.* **2021**, *73*, e158–e163. [[CrossRef](#)]
- Kaler, J.; Hussain, A.; Patel, K.; Hernandez, T.; Ray, S. Respiratory Syncytial Virus: A Comprehensive Review of Transmission, Pathophysiology, and Manifestation. *Cureus* **2023**, *15*, e36342. [[CrossRef](#)]
- Belongia, E.A.; King, J.P.; Kieke, B.A.; Pluta, J.; Al-Hilli, A.; Meece, J.K.; Shinde, V. Clinical Features, Severity, and Incidence of RSV Illness During 12 Consecutive Seasons in a Community Cohort of Adults ≥ 60 Years Old. *Open Forum Infect. Dis.* **2018**, *5*, ofy316. [[CrossRef](#)]
- Ackerson, B.; Tseng, H.F.; Sy, L.S.; Solano, Z.; Slezak, J.; Luo, Y.; Fischetti, C.A.; Shinde, V. Severe Morbidity and Mortality Associated With Respiratory Syncytial Virus Versus Influenza Infection in Hospitalized Older Adults. *Clin. Infect. Dis.* **2019**, *69*, 197–203. [[CrossRef](#)]
- Seko, Y.; Kato, T.; Morimoto, T.; Yaku, H.; Inuzuka, Y.; Tamaki, Y.; Ozasa, N.; Shiba, M.; Yamamoto, E.; Yoshikawa, Y.; et al. Newly Diagnosed Infection After Admission for Acute Heart Failure: From the KCHF Registry. *J. Am. Heart Assoc.* **2021**, *10*, e023256. [[CrossRef](#)]
- Ivey, K.S.; Edwards, K.M.; Talbot, H.K. Respiratory Syncytial Virus and Associations With Cardiovascular Disease in Adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2018**, *71*, 1574–1583. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Branche, A.R.; Saiman, L.; Walsh, E.E.; Falsey, A.R.; Sieling, W.D.; Greendyke, W.; Peterson, D.R.; Vargas, C.Y.; Phillips, M.; Finelli, L. Incidence of Respiratory Syncytial Virus Infection Among Hospitalized Adults, 2017–2020. *Clin. Infect. Dis.* **2022**, *74*, 1004–1011. [[CrossRef](#)]
- Falsey, A.R.; Walsh, E.E.; Esser, M.T.; Shoemaker, K.; Yu, L.; Griffin, M.P. Respiratory syncytial virus-associated illness in adults with advanced chronic obstructive pulmonary disease and/or congestive heart failure. *J. Med. Virol.* **2019**, *91*, 65–71. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Kujawski, S.A.; Whitaker, M.; Ritchey, M.D.; Reingold, A.L.; Chai, S.J.; Anderson, E.J.; Openo, K.P.; Monroe, M.; Ryan, P.; Bye, E.; et al. Rates of respiratory syncytial virus (RSV)-associated hospitalization among adults with congestive heart failure—United States, 2015–2017. *PLoS ONE* **2022**, *17*, e0264890. [[CrossRef](#)]

16. Redondo, E.; Rivero-Calle, I.; Mascarós, E.; Ocaña, D.; Jimeno, I.; Gil, Á.; Linares, M.; Onieva-García, M.Á.; González-Romo, F.; Yuste, J.; et al. Respiratory Syncytial Virus Vaccination Recommendations for Adults Aged 60 Years and Older: The NeumoExperts Prevention Group Position Paper. *Arch. Bronconeumol.* **2024**, *60*, 161–170. [CrossRef]
17. Swathi, M. Arexvy: A Comprehensive Review of the Respiratory Syncytial Virus Vaccine for Revolutionary Protection. *Viral Immunol.* **2024**, *37*, 12–15. [CrossRef]
18. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. *Real Decreto 69_2015, de 6 de Febrero, por el que se Regula el Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada*; Spanish National Hospital Discharge Database; BOE: Madrid, Spain, 2015; Volume 35, pp. 10789–10809. Available online: https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/BOE_RD_69_2015_RAE_CMBD.pdf (accessed on 21 September 2024).
19. Anguita Sánchez, M.; Crespo Leiro, M.G.; de Teresa Galván, E.; Jiménez Navarro, M.; Alonso-Pulpón, L.; Muñiz García, J. Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE Study. *Rev. Esp. Cardiol.* **2008**, *61*, 1041–1049. [CrossRef]
20. Quan, H.; Sundararajan, V.; Halfon, P.; Fong, A.; Burnand, B.; Luthi, J.-C.; Saunders, D.; Beck, C.A.; Feasby, T.E.; Ghali, W.A. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med. Care* **2005**, *43*, 1130–1139. [CrossRef]
21. Sundararajan, V.; Henderson, T.; Perry, C.; Muggivan, A.; Quan, H.; Ghali, W.A. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J. Clin. Epidemiol.* **2004**, *57*, 1288–1294. [CrossRef]
22. Benjamini, Y.; Hochberg, Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J. R. Stat. Soc. Ser. B (Methodol.)* **1995**, *57*, 289–300.
23. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Solicitud de Extracción de Datos—Extraction Request (Spanish National Hospital Discharge Database). Available online: https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SolicitudCMBDDocs/2018_Formulario_Peticion_Datos_RAE_CMBD.pdf (accessed on 24 September 2024).
24. Nguyen-Van-Tam, J.S.; O’Leary, M.; Martin, E.T.; Heijnen, E.; Callendret, B.; Fleischhackl, R.; Comeaux, C.; Tran, T.M.P.; Weber, K. Burden of respiratory syncytial virus infection in older and high-risk adults: A systematic review and meta-analysis of the evidence from developed countries. *Eur. Respir. Rev.* **2022**, *31*, 220105. [CrossRef] [PubMed]
25. Hansen, C.L.; Chaves, S.S.; Demont, C.; Viboud, C. Mortality Associated With Influenza and Respiratory Syncytial Virus in the US, 1999–2018. *JAMA Netw. Open* **2022**, *5*, e220527. [CrossRef]
26. Landi, S.N.; Garofalo, D.C.; Reimbaeva, M.; Scott, A.M.; Jiang, L.; Cappell, K.; Lewandowski, D.; Bonafede, M.; Brzozowski, K.; Drebert, Z.; et al. Hospitalization Following Outpatient Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus in Adults. *JAMA Netw. Open* **2024**, *7*, e2446010. [CrossRef]
27. Savarese, G.; Becher, P.M.; Lund, L.H.; Seferovic, P.; Rosano, G.M.C.; Coats, A.J.S. Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc. Res.* **2022**, *118*, 3272–3287. [CrossRef]
28. Tseng, H.F.; Sy, L.S.; Ackerson, B.; Solano, Z.; Slezak, J.; Luo, Y.; Fischetti, C.A.; Shindet, V. Severe Morbidity and Short- and Mid- to Long-term Mortality in Older Adults Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection. *J. Infect. Dis.* **2020**, *222*, 1298–1310. [CrossRef]
29. Havers, F.P.; Whitaker, M.; Melgar, M.; Pham, H.; Chai, S.J.; Austin, E.; Meek, J.; Openo, K.P.; Ryan, P.A.; Brown, C.; et al. Burden of Respiratory Syncytial Virus–Associated Hospitalizations in US Adults, October 2016 to September 2023. *JAMA Netw. Open* **2024**, *7*, e2444756. [CrossRef]
30. Alfano, F.; Bigoni, T.; Caggiano, F.P.; Papi, A. Respiratory Syncytial Virus Infection in Older Adults: An Update. *Drugs Aging* **2024**, *41*, 487–505. [CrossRef]
31. Havers, F.P.; Whitaker, M.; Melgar, M.; Chatwani, B.; Chai, S.J.; Alden, N.B.; Meek, J.; Openo, K.; Ryan, P.A.; Kim, S.; et al. Characteristics and Outcomes Among Adults Aged ≥ 60 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed Respiratory Syncytial Virus—RSV-NET, 12 States, July 2022–June 2023. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **2023**, *72*, 1075–1082. [CrossRef]
32. Shi, T.; Vennard, S.; Jasiewicz, F.; Brogden, R.; Nair, H.; RESCEU Investigators. Disease Burden Estimates of Respiratory Syncytial Virus related Acute Respiratory Infections in Adults With Comorbidity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Infect. Dis.* **2022**, *226*, S17–S21. [CrossRef]
33. Kwon, Y.S.; Park, S.H.; Kim, M.-A.; Kim, H.J.; Park, J.S.; Lee, M.Y.; Lee, C.W.; Dauti, S.; Choi, W.-I. Risk of mortality associated with respiratory syncytial virus and influenza infection in adults. *BMC Infect. Dis.* **2017**, *17*, 785. [CrossRef] [PubMed]
34. Kwok, C.S.; Abramov, D.; Parwani, P.; Ghosh, R.K.; Kittleson, M.; Ahmad, F.Z.; Al Ayoubi, F.; Van Spall, H.G.; Mamas, M.A. Cost of inpatient heart failure care and 30-day readmissions in the United States. *Int. J. Cardiol.* **2021**, *329*, 115–122. [CrossRef] [PubMed]
35. Wyffels, V.; Kariburyo, F.; Gavart, S.; Fleischhackl, R.; Yuce, H. A Real-World Analysis of Patient Characteristics and Predictors of Hospitalization Among US Medicare Beneficiaries with Respiratory Syncytial Virus Infection. *Adv. Ther.* **2020**, *37*, 1203–1217. [CrossRef] [PubMed]

36. Carrico, J.; Hicks, K.A.; Wilson, E.; Panozzo, C.A.; Ghaswalla, P. The Annual Economic Burden of Respiratory Syncytial Virus in Adults in the United States. *J. Infect. Dis.* **2023**, *230*, e342–e352. [[CrossRef](#)]
37. Carballo, D.; Garin, N.; Stirnemann, J.; Mamin, A.; Prendki, V.; Meyer, P.; Marti, C.; Mach, F.; Reny, J.-L.; Serratrice, J.; et al. Prognosis of Laboratory-Confirmed Influenza and Respiratory Syncytial Virus in Acute Heart Failure. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 4546. [[CrossRef](#)]
38. Iversen, K.K.; Kjaergaard, J.; Akkan, D.; Kober, L.; Torp-Pedersen, C.; Hassager, C.; Vestbo, J.; Kjoller, E.; The ECHOS-Lung Function Study Group. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J. Intern. Med.* **2008**, *264*, 361–369. [[CrossRef](#)]
39. Rusinaru, D.; Saaidi, I.; Godard, S.; Mahjoub, H.; Battle, C.; Tribouilloy, C. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on long-term outcome of patients hospitalized for heart failure. *Am. J. Cardiol.* **2008**, *101*, 353–358. [[CrossRef](#)]
40. Falsey, A.R.; Cunningham, C.K.; Barker, W.H.; Kouides, R.W.; Yuen, J.B.; Menegus, M.; Weiner, L.B.; Bonville, C.A.; Betts, R.F. Respiratory Syncytial Virus and Influenza A Infections in the Hospitalized Elderly. *J. Infect. Dis.* **1995**, *172*, 389–394. [[CrossRef](#)]
41. Cole, P.D.; Suh, J.S.; Onel, K.; Stiles, J.; Armstrong, D.; Dunkel, I.J. Benign outcome of RSV infection in children with cancer. *Med. Pediatr. Oncol.* **2001**, *37*, 24–29. [[CrossRef](#)]
42. Vittinghoff, E.; McCulloch, C.E. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am. J. Epidemiol.* **2007**, *165*, 710–718. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Table S1. International Classification of Diseases 10th Revision (ICD10) codes used in this investigation.

Diagnosis or procedure	IC10 codes
Syncytial respiratory virus infection	J12.1, J20.5, J21.0 , B97.4
Congestive Heart Failure	I50
Arterial hypertension	I10
Dyslipidemia	E78
Atrial fibrillation	I48.0; I48.1; I48.2; I48.91
Myocardial infarction	I21, I22
Chronic Renal disease	N18
Depression	F32
Diabetes	E10, E11
Liver disease	K72 to K77
Peripheral Vascular Disease	I71, I790, I739, R02, Z958, Z959
Cerebrovascular Disease	I60, I61, I62, I63, I65, I66, G450, G451, G452, G458, G459, G46, I64, G454, I670, I671, I672, I674, I675, I676, I677 I678, I679, I681, I682, I688, I69
Cancer	C00, C26, C30, C34, C37, C41, C43, C45., C58, C60, C76, C81, C85, C88, C90, C97, C77, C80
Asthma	J45
COPD	J41, J42, J43, J44
Emphysema	J43
Bronchiectasis	J47
Acute bronchitis	J20
Bronchiolitis	J21
Influenza	J09-J11
COVID 19	B97.29 U07.1
Pneumonia	J13 to J18 and J95.851
Obesity	E66.09, E66.1 E66.3, E66.8 E66.9 E66.2, E66.01
OSA	G47.3 to G473.9
Invasive Mechanical ventilation	5A1935Z 5A1945Z, 5A1955Z,
Non-Invasive Mechanical ventilation	5A09357, 5A09457, 5A09557
Dependence on supplemental oxygen	Z99.81
COPD Chronic Obstructive Pulmonary Disease. OSA Obstructive Sleep Apnea	

4. DISCUSIÓN

4.1. Visión global

Esta tesis, compuesta de tres trabajos originales publicados en revistas científicas, aborda el impacto de la infección por VRS en pacientes hospitalizados que presentan diversas enfermedades cardiorrespiratorias, como el asma, la EPOC y la IC. Los hallazgos principales muestran que los niños y ancianos con infección por VRS y asma hospitalizados en España entre 2016 y 2022 aumentaron a lo largo del periodo de estudio. Lo mismo se observó en los pacientes ingresados con infección por VRS y EPOC o IC entre 2018 y 2022. La variable principal en el primer artículo, para la población asmática, se centró en el uso de ventilación mecánica, el ingreso en UCI, la estancia media hospitalaria y el coste, a diferencia del segundo y tercer artículo, en los que la variable principal fue la mortalidad intrahospitalaria. En la población asmática, en el grupo de niños, únicamente se encontró significación estadística en la estancia media, que disminuyó a lo largo del periodo de estudio, a diferencia de los ancianos, en los que la única variable que mostró cambios a lo largo del tiempo fue el número de ingresos en UCI. Por otro lado, encontramos, tanto en la población de EPOC como en la de IC, resultados similares en cuanto a la mortalidad intrahospitalaria. No se observaron diferencias significativas a lo largo del tiempo, pero sí se encontraron tras el análisis multivariable al compararlos con el grupo sin infección por VRS. Además, el grupo de EPOC e IC con infección por VRS, en comparación con el grupo sin infección por VRS, presentó peor evolución clínica, con mayor necesidad de ventilación mecánica e ingreso en UCI, así como mayor coste.

En conjunto, nuestros artículos destacan el impacto de la infección por VRS en niños y ancianos con asma bronquial y en adultos con EPOC e IC hospitalizados, observándose un aumento del número de ingresos a lo largo del tiempo. Asimismo, confirman que los

pacientes con infección por VRS, en comparación con aquellos sin infección por VRS, presentan una mayor gravedad de la infección y, por consiguiente, un coste económico más elevado.

4.2. Discusión del método

La metodología empleada en los artículos de esta tesis siguió una estrategia común. Se trata de estudios epidemiológicos retrospectivos y observacionales. Los datos se obtuvieron de la Base de Datos Nacional de Altas Hospitalarias (CMBD) gestionada por el Ministerio de Sanidad de España [40]. Esta elección metodológica permitió obtener una muestra amplia de pacientes y abarcar un periodo de estudio extenso, de 7 años en el primer artículo y de 5 años en los demás. El CMBD aportó datos sobre los ingresos hospitalarios, incluyendo el diagnóstico principal y hasta 19 diagnósticos secundarios, así como hasta 20 procedimientos diagnósticos o terapéuticos, la estancia hospitalaria, el ingreso en UCI, el resultado de la hospitalización (alta/fallecimiento) y los costes. Este método, debido a la gran cantidad de datos, también permitió comparar la población analizada, mediante el emparejamiento de individuos con y sin infección por VRS hospitalizados, el año de ingreso, la edad y el sexo.

Su principal fortaleza radica en el tamaño muestral, la potencia estadística y la representación poblacional, debido al elevado número de pacientes incluidos en la muestra, 1.728 niños y 2.389 ancianos en el primer artículo, 5.673 pacientes en el segundo y 1.988 en el tercero, así como la cobertura del territorio nacional. Otra fortaleza es el extenso periodo analizado, 7 años en el primer artículo y 5 años en el segundo y tercero, que permite estudiar tendencias a lo largo del tiempo. Otras ventajas son la estandarización de los datos mediante la codificación con el sistema CIE-10 y el bajo

coste asociado a la obtención de información ya registrada. Además, el emparejamiento de los pacientes permitió analizar la influencia de la infección por VRS en la población analizada (asma, EPOC e IC), mejorando los resultados al reducir las posibles variables de confusión.

Las limitaciones principales son las derivadas de las fuentes de datos administrativas. La codificación se realiza en función de los diagnósticos aportados por el médico responsable, pudiendo existir un infraregistro de comorbilidades o un registro diagnóstico erróneo, en ocasiones basados únicamente en la sospecha clínica. Esto puede ser especialmente relevante en patologías como el asma o la EPOC, que, para un diagnóstico definitivo requieren, además de la sospecha clínica, un estudio en fase estable que incluya pruebas de función pulmonar. En el caso del asma, resulta especialmente complejo establecer un diagnóstico definitivo de enfermedad en menores de 1 año. Otra limitación es la ausencia de datos clínicos adicionales, como parámetros de laboratorio o indicadores de gravedad. La procedencia de los datos también limita los resultados, ya que únicamente se dispone de registros de pacientes hospitalizados, excluyendo a los que son en urgencias y en atención primaria. Estos registros, al proceder exclusivamente de personas ingresadas, no permiten estimar la incidencia poblacional. Además, las comparaciones se enmarcan en períodos estacionales del VRS y pueden verse influidas por cambios en la práctica diagnóstica. Otra desventaja relacionada con la procedencia de los datos es el elevado número de hospitales participantes, lo que puede afectar al registro debido a diferencias en la práctica clínica y en la calidad de la codificación entre centros y regiones.

Para compensar las limitaciones del método aplicado, se realizaron ajustes mediante modelos de regresión logística multivariable, para controlar los factores de confusión e identificar variables asociadas de forma independiente con los resultados. La metodología

utilizada para la construcción de modelos multivariados y para evaluar la colinealidad e interacción entre variables siguió lo descrito por Hosmer et al [41]. Además, para una mejor calidad de los resultados, se limitó la población de estudio a un intervalo de edad en cada patología analizada, con el fin de homogeneizar la muestra. En el primer artículo, para población asmática, se restringió la edad de inclusión a individuos de 0 a 15 años (niños) y 65 años o más (ancianos). En los demás artículos, con población con EPOC e IC, se excluyeron los pacientes menores de 40 años, debido a la baja prevalencia de estas patologías en dicho rango de edad.

En conjunto, el método aplicado, con sus fortalezas y limitaciones, permitió alcanzar los objetivos de nuestro trabajo, analizando las tendencias a lo largo del tiempo, desde 2016 hasta 2022, y las características asociadas. Asimismo, se compararon las poblaciones con asma, EPOC e IC mediante el emparejamiento en función de la presencia o no de infección por VRS, identificando las variables asociadas a la mortalidad.

4.3. Discusión del primer artículo sobre infección por VRS en asma

En este artículo se abordó el impacto de la infección por VRS, tanto en la población infantil (menores de 15 años) como en ancianos (mayores de 65 años), en las hospitalizaciones en España, entre 2016 y 2022. Encontramos que el número de niños con asma e infección por VRS aumentó de forma constante en ese periodo, con una disminución notable en 2020, en probable relación a las intervenciones de salud pública destinadas a mitigar la pandemia de COVID-19, y un repunte en los años posteriores, como se ha informado sistemáticamente en la literatura científica [42] [43]. Nuestro análisis también mostró que la proporción de infección por VRS entre niños con asma aumentó significativamente de 2016 a 2022. Las posibles explicaciones para este aumento

podrían incluir la generalización de las pruebas diagnósticas e infradiagnóstico en años anteriores, aunque no tenemos datos en nuestro país que confirmen esta hipótesis. Asimismo, detectamos un desplazamiento en la edad en el diagnóstico de la infección por VRS, es decir, que era cada vez más común en niños mayores, como se confirma en otros estudios [44] [45] [46]. Además, nuestra investigación mostró un claro predominio de pacientes varones (57,9% en ellos frente a 42,1% en niñas). En un estudio reciente que estimó las tasas de ingresos hospitalarios de infección por VRS antes de los 2 años de edad en Inglaterra, Fonseca et al informaron que los bebés de la cohorte codificada con VRS tenían mayor probabilidad de ser varones [47], en consonancia con los datos publicados previamente en otros países. Las diferencias anatómicas y fisiológicas en la vía aérea pediátrica entre varones y mujeres podrían explicar estas diferencias [48]. La evidencia sugiere que las vías aéreas periféricas son desproporcionadamente más estrechas en los varones durante los primeros años de vida, lo que potencialmente les predispone a infecciones de las vías respiratorias inferiores [49].

Observamos que los niños con asma e infección por VRS presentaban una estancia hospitalaria más prolongada, requerían con mayor frecuencia ventilación mecánica no invasiva y tenían mayor probabilidad de ser clasificados como graves que los niños con asma sin VRS. Nuestros datos coinciden con los resultados de Cai et al, que también registraron niveles más altos de gravedad de la enfermedad relacionada con el VRS y una mayor necesidad de asistencia respiratoria [50]. Además, Coutts et al informaron que la hospitalización por infección por VRS se asoció con un aumento significativo de las tasas y de la gravedad del asma a lo largo de la infancia, lo que subraya la importancia de las estrategias preventivas [51].

Otro aspecto destacable es el coste. La investigación sobre el impacto económico de la infección por VRS en poblaciones infantiles vulnerables es limitada. En nuestro estudio,

los costes fueron mayores para los niños con asma e infección por VRS que para aquellos con asma sin dicha infección. En este contexto, los resultados de nuestro trabajo concuerdan con los de Armand et al, que evaluaron las diferencias de costes incrementales entre pacientes con y sin infección por VRS, y hallaron que la infección por VRS se asocia con un mayor uso de recursos y unos costes más elevados. Su análisis muestra que, más allá de los costes directos del evento por la infección por VRS, los hallazgos pueden atribuirse a complicaciones, exacerbaciones de las enfermedades subyacentes y a efectos a largo plazo que se considera que se derivan de la infección por VRS [52].

Nuestra investigación mostró que los diagnósticos más frecuentemente codificados en niños con asma e infección por VRS fueron bronquitis aguda y bronquiolitis, siendo ambas significativamente más prevalentes que en niños sin VRS, mientras que la neumonía y la otitis fueron menos comunes, al igual que las coinfecciones víricas con influenza o SARS-CoV-2. Nuestros resultados son coherentes con los de Vila et al, quienes describieron recientemente las características epidemiológicas, clínicas y virológicas de las hospitalizaciones pediátricas por infecciones virales de las vías respiratorias inferiores [53], informando que la gripe A se asoció con neumonía y requirió estancias hospitalarias más prolongadas, mientras que la infección por VRS se relacionó con bronquiolitis y fue la razón más frecuente de ingreso en la UCI pediátrica y de uso de soporte respiratorio. Por otro lado, nuestro estudio reveló que la gripe y la neumonía aumentaron el riesgo de un pronóstico desfavorable entre los niños con infección por VRS, coincidiendo con Haeberer et al, quienes también encontraron, en niños con VRS, que la coinfección es un factor de riesgo de hospitalización y gravedad [54].

Históricamente, la infección por VRS se ha considerado una infección predominantemente pediátrica, pero se observa una tendencia similar en adultos mayores de 65 años. Durante décadas, la infección por VRS en adultos ha estado

infradiagnosticada e infradetectada, a pesar de su considerable carga de enfermedad en adultos. Dicha carga podría estar subestimada en esta población debido a la ausencia de realización de pruebas de rutina, la escasa concienciación por parte de los profesionales sanitarios y la frecuente omisión del VRS en infecciones que provocan exacerbaciones agudas de afecciones respiratorias preexistentes [55] [56]. Nuestros resultados mostraron un incremento significativo en el número de pacientes ancianos hospitalizados con asma e infección por VRS de 2016 a 2022, con una disminución en 2020, probablemente debido a la adherencia de los adultos mayores a las medidas preventivas de infecciones de salud pública durante la pandemia de COVID-19 [57] [58]. En cualquier caso, los aumentos observados a lo largo del tiempo parecen deberse con mayor probabilidad a un acceso más amplio a los ensayos de reacción en cadena de la polimerasa con un panel viral que a modificaciones epidemiológicas reales, como sugieren varios autores [59] [60].

Un hecho que llama la atención en nuestro estudio es el marcado desequilibrio entre hombres y mujeres de edad avanzada en pacientes con asma y VRS, un 16,2% en varones frente a un 83,8% en mujeres. La marcada diferencia entre sexos ha sido ampliamente estudiada en pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico de asma. Así, se ha descrito que, en la edad adulta, las mujeres tienen hasta tres veces más probabilidades que los hombres de ser hospitalizadas por un evento relacionado con el asma. Esta diferencia se ha vinculado a la modulación de las hormonas sexuales en la fisiopatología del asma, aunque el mecanismo aún no se ha establecido con claridad [61] [62].

Mientras que en la literatura las comorbilidades se han descrito como factores de riesgo importantes para los ingresos hospitalarios con infección por VRS en la población adulta, en nuestra serie encontramos, en el grupo de pacientes con asma sin infección por VRS, un mayor número de comorbilidades según el índice de comorbilidad de Charlson que en aquellos con infección por VRS (1,56 frente a 1,35; $p < 0,001$). Estos resultados difieren

con los descritos en otros trabajos como el de Osei-Yeboah et al, quienes informaron que las tasas de hospitalización por infección por VRS fueron más altas en adultos con comorbilidades que en la población general de la misma edad [63].

En relación con la estancia media hospitalaria, no encontramos variaciones estadísticamente significativas en pacientes mayores de 65 años en el periodo de análisis de 2016 a 2022, aunque fue más prolongada en la población con infección por VRS. En una línea de investigación similar, aunque no el mismo grupo comparativo, Ackerson et al observaron que los pacientes con infección por VRS tenían mayor probabilidad de requerir una estancia hospitalaria ≥ 7 días e ingresos en la UCI que aquellos con gripe [64]. Asimismo, en relación con las necesidades terapéuticas, demostramos que la ventilación mecánica invasiva y no invasiva se registró con mayor frecuencia en individuos con infección por VRS que en aquellos sin este virus. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la proporción de pacientes que requirieron ingreso en la UCI, en la mortalidad intrahospitalaria o en los costes. Aún así, los datos epidemiológicos indican que la infección por VRS contribuye significativamente a la morbilidad y la mortalidad en adultos, con una carga de enfermedad al menos comparable a la de la gripe estacional [65]. En nuestra serie, observamos un aumento en el número de muertes entre 2019 y 2022, aunque dicho aumento no fue estadísticamente significativo, probablemente debido al tamaño muestral con bajo número de casos. De hecho, el VRS en sí no se asoció significativamente con la mortalidad intrahospitalaria al analizar a toda la población de pacientes ancianos con asma. Sin embargo, sí encontramos factores asociados con la mortalidad intrahospitalaria, que fueron la edad avanzada, la insuficiencia cardíaca congestiva, la infección por SARS-Cov-2 y la neumonía. Este último dato coincide con los hallazgos de Lee et al, quienes examinaron el papel de la neumonía en las infecciones

por VRS en adultos y descubrieron que la sobreinfección bacteriana contribuía significativamente a la mortalidad [66].

La principal fortaleza de este primer artículo reside en su gran tamaño muestral. La adquisición de los datos procede del CMBD, que aporta numerosos datos poblacionales procedentes de las hospitalizaciones de pacientes con infección por VRS de todos los hospitales españoles, tanto públicos como privados, lo que aporta estimaciones precisas y una alta validez externa por la representación de una población a nivel nacional. Otra de las excelencias de nuestro estudio es la inclusión de diferentes grupos de edad, mientras que otros trabajos se han centrado principalmente en niños. No obstante, nuestro estudio tiene varias limitaciones inherentes a su diseño retrospectivo, que se basó en códigos de alta. En primer lugar, dado que el diagnóstico de VRS se basa en una base de datos administrativa, existe la posibilidad de infradiagnóstico/infradetección del VRS. Nuestra serie encontró un 3,52% de niños asmáticos hospitalizados con infección por VRS, mientras que en la población asmática de pacientes mayores de 65 años hospitalizada, esta cifra fue de 0,51%. Este porcentaje tan bajo lo atribuimos al infradiagnóstico, ya que contrasta con los resultados de otras series. Por ejemplo, Prasad et al [67] llevaron a cabo una vigilancia prospectiva en adultos hospitalizados con enfermedades subyacentes (incluido el asma) y detectaron la presencia de infección por VRS en el 7,7 % de los pacientes con asma, en comparación con el 0,17-1,01 % de VRS en adultos en el presente estudio. Falsey et al [68] también informaron de una mayor prevalencia de VRS (7,2 %) entre los pacientes con asma ingresados en el hospital. También se han reportado altas prevalencias de virus (incluyendo VRS) en niños con exacerbaciones de asma [69]. Muchos niños son dados de alta antes de que estén disponibles los resultados de las pruebas de laboratorio para la infección por VRS, o simplemente son codificados como “bronquiolitis aguda” aunque sean VRS-positivos [65]. Por lo tanto, el uso de códigos

más restrictivos para recolectar solo casos confirmados de VRS-positivos podría haber resultado en pasar por alto una proporción significativa de infecciones relacionadas con este virus [70]. Además, no tenemos confirmación de que el grupo de pacientes definido como “sin VRS” haya dado negativo, lo que también representa una limitación y puede afectar los resultados observados. En segundo lugar, el uso de esta base de datos administrativa para evaluar a pacientes con diagnóstico de asma también podría conducir potencialmente a diagnósticos erróneos, ya que el diagnóstico de asma en niños pequeños, particularmente antes del año de edad, es difícil de establecer, y porque la bronquiolitis presenta síntomas similares. Sin embargo, otros estudios que se han realizado en pacientes con asma y que han utilizado bases de datos administrativas han incluido a todos los pacientes, sin excluir a los niños menores de un año [71] [72] [73]. En tercer lugar, otra limitación de este estudio es la falta de datos de laboratorio o de administración de fármacos. En cuarto lugar, se incluyeron en el estudio todos los pacientes codificados con infección por VRS, tanto infecciones comunitarias como nosocomiales. Decidimos analizar a todos los pacientes en conjunto, incluso si la infección se adquirió en el hospital, ya que solo 12 niños (0,7%) y 36 pacientes ancianos (1,5%) tenían un código de infección nosocomial. Es bien sabido que las infecciones nosocomiales tienden a ser más graves que las comunitarias, ya que se presentan en pacientes con enfermedades subyacentes, los pacientes pueden estar ya ingresados en la UCI y la estancia hospitalaria suele ser más prolongada. Finalmente, dado que utilizamos datos de hospitalización, solo pudimos cuantificar la carga de infección por VRS en pacientes hospitalizados. Para obtener una visión completa de la carga asistencial de infecciones por VRS con tratamiento médico en España, también son relevantes los datos de tratamiento ambulatorio.

Para futuros estudios, sería recomendable comparar grupos con y sin infección por VRS confirmados mediante pruebas de detección de virus en el total de los casos, para poder

evitar el infradiagnóstico, de este modo, los casos sin infección no incluirían pacientes infectados que carecen de la prueba. Otro factor a tener en cuenta para nuevos análisis es el origen del contagio, de adquisición comunitaria o nosocomial, ya que podría asociarse a una mayor gravedad en el grupo nosocomial. Y no podemos olvidar, la importancia de los programas de vigilancia epidemiológica, ya que estos sistemas proporcionan información sobre la carga de la infección por VRS en pacientes ambulatorios y hospitalizados y son fundamentales para la implementación de medidas preventivas y la detección de grupos de riesgo. Un ejemplo es el sistema de vigilancia de infecciones respiratorias SiVIRA, implantado en España desde la temporada 2021-2022 para el VRS [15].

Para poder implementar medidas preventivas frente a la infección por VRS y disminuir las complicaciones y la mortalidad, resulta esencial identificar los grupos de riesgo para el desarrollo de la infección por VRS.

4.4. Discusión del segundo artículo sobre infección por VRS en EPOC

En este segundo artículo, estudiamos las hospitalizaciones de la población de pacientes con EPOC e infección por VRS en España a lo largo de un periodo de 5 años, desde 2018 hasta 2022. En nuestra serie, la proporción de esta población aumentó de manera significativa a lo largo del periodo de estudio, con una disminución en el año 2020 relacionada con la pandemia de COVID-19. Tras compararla con pacientes con EPOC sin infección por VRS, encontramos una mayor gravedad clínica, un uso más frecuente de ventilación mecánica y una mayor proporción de ingresos en UCI en los pacientes con EPOC con infección por VRS. Además, tras el ajuste multivariable, la presencia de infección por VRS se asoció con una mayor mortalidad.

En nuestro estudio, realizado a nivel nacional, observamos que el número de ingresos de pacientes con EPOC e infección por VRS creció desde el año 2018 hasta el 2019, descendió ligeramente en 2020, cayó de forma marcada en 2021 y retornó a cifras más elevadas en 2022. Estas fluctuaciones en las cifras de hospitalizados pueden explicarse por las características de la transmisión del VRS y la influencia de las medidas de protección adoptadas ante la pandemia de COVID-19. Al ser un virus estacional que se presenta fundamentalmente durante los meses de octubre a marzo, su transmisión se vio afectada a partir de marzo de 2020, lo que explicaría por qué no se refleja una caída más brusca en 2020, ya que los ingresos desde enero hasta marzo de 2020 no se vieron inicialmente influidos por la pandemia. Las medidas aplicadas para evitar la transmisión del SARS-CoV-2 también redujeron la del VRS. El uso de mascarillas, la higiene de manos y el distanciamiento social que se impuso a la población española en los años 2020-2021 puede explicar la marcada caída del número de ingresos de EPOC con infección por VRS observada en 2021 [74]. En relación con las medidas de aislamiento, una revisión publicada en 2023 no detectó diferencias significativas entre usuarios de mascarillas y la propagación de infecciones respiratorias virales, pero sí encontró evidencia baja en la aplicación de higiene de manos [75]. En nuestra opinión, y de acuerdo con otros autores, la caída en el contagio puede atribuirse fundamentalmente a la ausencia o baja exposición al virus tras la puesta en marcha del confinamiento y el estricto distanciamiento social [76] [77]. Tras el cese del aislamiento, la obligatoriedad de las normas de distanciamiento social y de uso de mascarillas fue disminuyendo en la población española, lo que conllevó de nuevo un aumento de la transmisión del VRS. En cualquier caso, con una visión global del periodo analizado, existe un aumento significativo en la proporción de casos de infección por VRS en los pacientes hospitalizados por EPOC desde el año 2018 hasta 2022. Este resultado está influido por

el posible infradiagnóstico de la infección por VRS. Así, después de la pandemia COVID-19 se ha generalizado en los centros hospitalarios el uso de las pruebas rápidas de PCR múltiple para la detección de virus respiratorios, incluyendo principalmente el virus de la influenza A y B, el VRS y el SARS-CoV-2, lo que explica el aumento de la proporción al final del periodo de nuestro estudio [78]. De forma inversa encontramos una disminución de los ingresos en UCI a lo largo del periodo analizado, hecho que puede justificarse por el mismo motivo, la generalización del uso de la PCR. Así aumenta el número total de casos detectados, muchos de ellos de menor gravedad. Este cambio en el manejo diagnóstico de las infecciones respiratorias a nivel internacional tras la pandemia de COVID-19, ha permitido conocer mejor la epidemiología de la infección por el VRS reduciendo el infradiagnóstico de años previos [79]. El nuevo manejo, con la búsqueda activa de virus respiratorios como causa de infecciones respiratorias, ha contribuido a evitar el sobretatamiento de estos pacientes con antibioterapia y reducir las resistencias bacterianas, además de presentar otras ventajas, como el control de la transmisión del virus y la puesta en marcha de medidas de aislamiento [78].

En relación con el grupo comparativo en función de la presencia o no de infección por VRS, encontramos mayor gravedad en los pacientes con EPOC e infección, ya que presentaron un mayor porcentaje de ingreso en UCI y más necesidad de terapia con ventilación mecánica invasiva y no invasiva, además de una estancia media hospitalaria más prolongada. En un estudio publicado en 2020, en el que se analizaron las hospitalizaciones por infección por VRS entre 2012-2015, Prasad et al encontraron que las tasas de hospitalización por VRS fueron 10 veces superiores en pacientes con EPOC, incluso segregando en dos grupos de edad (50 a 64 años y 65 a 80 años) [67]. A continuación, detallaremos estudios publicados que analizan poblaciones de alto riesgo que incluyen un porcentaje variable de pacientes con EPOC. En relación con el uso de

recursos hospitalarios, en un estudio estadounidense que analizó pacientes de alto riesgo hospitalizados entre julio de 2022 y junio de 2023, se observó una estancia media de 4,1 días, un 17,0% de ingresos en la UCI, un 4,8% de uso de ventilación mecánica y un 4,7% de mortalidad hospitalaria. En la muestra, el 33.7% de los pacientes padecía EPOC, observándose una mayor proporción de enfermedad grave en ellos [80]. En otra serie estadounidense de pacientes ambulatorios y hospitalizados con infección por VRS entre 2011 y 2015, se analizó una población de 1795 pacientes, de los cuales un 44.2% fueron hospitalizados y, de éstos, el 95% fueron considerados de alto riesgo. Este grupo incluía un 53.7% de pacientes con EPOC. La estancia media de la hospitalización para los pacientes de alto riesgo fue de 7 días frente a 5.5 días en los pacientes sin estos factores, y su tasa de mortalidad hospitalaria fue del 4,2% frente al 0% [81]. Los estudios no comparten los mismos criterios de inclusión y tampoco incluyen poblaciones comparables, lo que justificaría las diferencias encontradas. Por otro lado, en una serie israelí de pacientes hospitalizados por infección por VRS en 2 hospitales, se encontró un 14% de pacientes que presentaba mayor gravedad, requiriendo ingreso en UCI y ventilación mecánica, con una mortalidad hospitalaria del 6.2% [82]. En otro estudio realizado en Dinamarca y Escocia entre 2010 y 2016, se concluyó que los pacientes mayores de 45 años con comorbilidades tenían un mayor riesgo de contraer una infección grave por VRS, encontrando que los pacientes con EPOC presentan un riesgo aumentado de hospitalización por infección por VRS entre 2 a 4 veces superior. Al analizar los grupos de edad, encontraron que las tasas de hospitalización se incrementaban conforme aumentaba la edad, principalmente en pacientes con EPOC y asma, detectándose tasas más de 6 veces en pacientes mayores de 75 años en comparación con la población general [83].

Entre los hallazgos de nuestro estudio, los pacientes con EPOC e infección por el VRS presentaron, en comparación con aquellos sin infección por VRS, una mayor frecuencia de bronquitis aguda (16% vs 4,7%), coinfección por el virus de la influenza (3,4% vs 2,2%) y bronquiolitis (2,4% vs 0,1%). En un estudio europeo realizado entre 2006 y 2018 en pacientes hospitalizados con infección por VRS, se encontraron cifras mayores a las nuestras, con un 10% de bronquitis y bronquiolitis en Dinamarca y un 6% de coinfección con el virus de la gripe en Escocia y Dinamarca [84]. Sin embargo, en relación con la coinfección por SARS-CoV-2, llama la atención que la proporción de pacientes con EPOC e infección por VRS fue significativamente menor que la de aquellos con EPOC sin infección por el VRS diagnosticados de infección por SARS-CoV-2 (1,4% vs 4,3%, $p < 0.001$) y neumonía (8,3% vs 13,1%, $p < 0.001$). Aunque no existen grandes series, la prevalencia de coinfección viral es baja. No obstante, este hecho se asocia a una mayor gravedad de la enfermedad. En la literatura, se describen coinfecciones virales en la mayoría de los virus respiratorios, entre los que se encuentra el VRS. Lansbury et al encontraron que el VRS era el principal virus diagnosticado en pacientes con infección por SARS-CoV-2 [85]. Existen diferentes publicaciones desde la pandemia COVID-19 que analizan las tasas de prevalencia, gravedad y mortalidad de las infecciones víricas, entre ellas las infecciones por SARS CoV-2 y por VRS, aunque los resultados no son directamente comparables. A medida que pasan los años, el estado inmunitario de la población ha ido cambiando en función de la exposición y la vacunación. Así, podemos observar la influencia de la vacunación en un estudio estadounidense realizado en pacientes hospitalizados por infección respiratoria entre 2022 y 2023. Sus autores encontraron enfermedad más grave en las infecciones por VRS, COVID-19 y gripe en los grupos no vacunados frente a los grupos vacunados de COVID-19 y gripe. Observaron que la enfermedad respiratoria grave fue más frecuente en la infección por VRS que en

los demás virus. En este estudio no se analizaron casos de coinfecciones [86]. En otro estudio se analizó la coinfección del SARS-CoV-2 con otras infecciones virales, encontrando un 9,9% de casos, el 16,7% de ellos por VRS. En el grupo de pacientes mayores de 65 años que presentaron coinfección viral, se observó una estancia hospitalaria más alta y una mayor probabilidad de desenlace fatal en comparación con la infección por SARS-CoV-2, aunque el estudio estaba limitado por el número escaso de pacientes coinfectados [87]. Nuestro estudio mostró un 1,41% de coinfección en pacientes con EPOC frente al grupo sin EPOC. Existen diferentes estudios sobre la infección por SARS CoV-2 en la EPOC con resultados dispares. Al inicio de la pandemia, la prevalencia de COVID-19 en la EPOC era baja, pero estudios más recientes comunican una mayor prevalencia y gravedad. Algunos autores atribuyen a la medicación con corticoides inhalados cierto grado de protección y otros consideran que las medidas de prevención frente a la transmisión del SARS CoV-2 (distanciamiento social, lavado de manos, uso de mascarillas, etc) han desempeñado un papel fundamental en la menor tasa de infección en la población con EPOC [88]. Sin lugar a duda, la vacunación precoz de los colectivos de riesgo también ha contribuido a una mayor protección y menor prevalencia.

En relación con la asociación de la infección por VRS y la neumonía en los pacientes con EPOC frente a aquellos con EPOC sin infección por VRS, hemos encontrado una menor frecuencia. En el estudio EPIC (Etiology of Pneumonia in the Community), realizado en Estados Unidos entre 2010-2012, se detectaron virus en el 26% de los adultos hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad, en comparación con el 73% de los niños que fueron ingresados en el hospital [89]. Una revisión publicada en 2019 indica que las técnicas de detección de virus tienen limitaciones y que el papel de los virus en las neumonías podría ser mayor, ya que las muestras de exudado nasofaríngeo pueden ser

negativas en neumonías de etiología viral. Esta revisión no encontró suficientes datos en la población con EPOC, aunque sugiere que las infecciones virales podrían ser más prevalentes en este colectivo de lo que se ha publicado hasta la fecha del análisis [90].

En nuestro estudio, encontramos una mayor mortalidad intrahospitalaria asociada con la edad avanzada, la insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto de miocardio, la enfermedad renal crónica, la enfermedad cerebrovascular, el cáncer y la infección por SARS-CoV-2. No encontramos diferencias entre los pacientes con EPOC con y sin infección por VRS. Diferentes autores han encontrado la misma asociación. Así, Njue et al detectaron una asociación similar entre la edad y las comorbilidades, destacando la importancia de la inmunosenescencia [91]. A lo largo del período de nuestro análisis (2018-2022), encontramos un aumento significativo de la mortalidad intrahospitalaria, tanto en la población con infección por VRS como aquella sin dicha infección, un hecho probablemente atribuible al uso generalizado de múltiples pruebas rápidas de PCR para la detección de virus respiratorios, lo que reduciría el infradiagnóstico existente antes de la pandemia de COVID-19 [78].

En nuestra serie, no encontramos diferencias en la mortalidad intrahospitalaria entre la población con EPOC con infección por VRS y aquellos sin ella, que fueron del 7,11% y 7,04%, respectivamente, aunque después de ajustar por el efecto de confusión de las variables, la presencia de VRS se asoció con un ligero aumento en la mortalidad intrahospitalaria. Ackerson et al estudiaron la mortalidad asociada a VRS frente a gripe sin encontrar diferencias en la mortalidad intrahospitalaria [92], Sin embargo, no existen estudios sobre mortalidad debida a VRS comparada con otras causas. Cifras similares se han encontrado en otros estudios, como Celante et al, que reportan un 6,6% [93], y una serie israelí con un 6,2% [82].

La principal fortaleza de nuestro estudio radica en el método de análisis, con un elevado número de pacientes incluidos, un total de 1.429.288 sujetos, que ingresaron en hospitales públicos en España entre 2018 y 2022. En contraste, la principal limitación se encuentra en el diagnóstico de la infección por VRS, ya que los casos incluidos en el grupo sin infección respiratoria no disponían de una prueba negativa. Esto podría conllevar un infradiagnóstico en dicho grupo y que realmente no fuese un grupo control verdadero, por lo que algunos pacientes sin diagnóstico de infección podrían en realidad tener una infección no documentada o no incluida en el código de diagnóstico de infección por VRS. Lo mismo puede suceder con el diagnóstico de EPOC, ya que algunos pacientes pueden ser clasificados como EPOC únicamente por sospecha clínica o no codificarse como EPOC por ausencia de una confirmación espirométrica. Otra limitación de este estudio es que no se dispuso de datos de laboratorio ni de administración de fármacos. Además, solo estuvieron disponibles las hospitalizaciones, no los datos de seguimiento al alta.

Finalmente, nos sorprendió la diferencia entre los resultados del análisis bivariado y multivariado en cuanto a la asociación de la presencia de infección por VRS con la mortalidad intrahospitalaria. Esta diferencia, probablemente se deba a diferencias en los tipos de comorbilidades que condicionan una mayor mortalidad en pacientes con VRS tras el ajuste multivariado. Por lo tanto, los resultados deben interpretarse con cautela y deberán verificarse en estudios que dispongan de datos clínicos más detallados que incluyan, entre otros, el tipo, el tiempo de evolución y la gravedad de las comorbilidades subyacentes en pacientes con EPOC.

Para concluir la discusión de este artículo, destacamos la importancia de identificar la infección por VRS en las poblaciones de riesgo como los pacientes con EPOC, una asociación que no está bien documentada en la literatura y que precisa de nuevos estudios

que dispongan de casos con diagnóstico confirmado, tanto de EPOC como de VRS, para la correcta clasificación de los grupos comparativos.

4.5. Discusión del tercer artículo sobre infección por VRS en insuficiencia cardiaca

En este tercer y último artículo, nos centramos en la población de pacientes con IC hospitalizados con infección por VRS en España a lo largo del tiempo, desde 2016 a 2022. Las hospitalizaciones por IC con infección por VRS aumentaron de forma progresiva, excepto por un descenso en el periodo 2020-2021 tras el confinamiento derivado de la pandemia de COVID-19. Los ingresos en UCI y la duración de la estancia hospitalaria mostraron una tendencia descendente, pero la mortalidad y los costes hospitalarios permanecieron estables. Los pacientes con VRS presentaron menos comorbilidades que aquellos sin VRS, pero registraron una mayor mortalidad, un uso más frecuente de ventilación mecánica no invasiva, estancias hospitalarias más prolongadas y mayores costes. La infección por VRS se asoció de forma independiente con un aumento de la mortalidad hospitalaria.

En nuestra serie observamos solo el 0,47 % de los pacientes hospitalizados con IC presentaban infección por VRS. Además, detectamos un aumento de casos entre 2018 y 2019, seguido de una disminución en 2020, una nueva caída en 2021 y un repunte posterior en 2022. La reducción de la prevalencia podría atribuirse a las medidas de contención de la COVID-19 durante el periodo 2020-2021, incluyendo el aislamiento social, las restricciones de movimiento, el uso de mascarillas y el distanciamiento físico. Por el contrario, el aumento posterior podría estar relacionado con la flexibilización de

estas medidas y el uso extendido de las pruebas PCR, que facilitan una mejor detección del virus [94] [95].

Con el tiempo, el perfil de los pacientes con IC con infección por VRS se mantuvo sin cambios, con una distribución de sexo similar, una edad promedio de aproximadamente 80 años y un índice de comorbilidad de Charlson sin cambios relevantes. Aunque la literatura sobre este tema es escasa, se sabe que los pacientes con IC con infección por VRS tienen mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad grave. Landi et al examinaron las hospitalizaciones de pacientes diagnosticados con una infección por VRS en los Estados Unidos durante seis temporadas (2016-2022) y encontraron una tasa de hospitalización más alta entre los pacientes de alto riesgo, en particular aquellos mayores de 65 años o con comorbilidades como EPOC, IC o asma [96]. Sin embargo, las comparaciones entre países siguen siendo complejas. Savarese et al, en su revisión global de la epidemiología de la IC, destacaron una marcada heterogeneidad entre las poblaciones, con notables variaciones geográficas. La prevalencia de la IC parece estar aumentando debido al envejecimiento de la población, los avances en los tratamientos y la disponibilidad de terapias más efectivas, aunque estos factores varían entre países [97].

A pesar de la mayor gravedad de la IC asociada al VRS, nuestro estudio mostró una disminución en los ingresos en UCI a lo largo del tiempo, del 6,11% en 2018 al 2,87% en 2022. En la población general infectada por el VRS, las tasas de ingreso en UCI notificadas fueron más altas. Tseng et al describieron una tasa de ingreso en UCI del 17,9% en adultos infectados por el VRS mayores de 60 años en California [98]. De manera similar, Havers et al encontraron una tasa de ingreso en UCI del 19,1% entre los adultos infectados por el VRS mayores de 18 años hospitalizados en los Estados Unidos entre 2016 y 2023 [99]. Además, Alfano et al realizaron una revisión de la literatura que informó que entre el 10 y el 13% de los adultos hospitalizados por el VRS requirieron

ingreso en UCI, atribuyendo la enfermedad grave a causas multifactoriales, que incluyen inmunosenescencia, hipoxia y síndrome febril [22]. Las diferencias entre los estudios posiblemente se deban a variaciones en las poblaciones de estudio influenciadas por la edad, la raza y el origen geográfico.

Por otro lado, durante el período de estudio, también constatamos una disminución en la duración de la estancia hospitalaria, de 9 días a 7 días entre 2018 y 2022. La estancia media hospitalaria reportada entre los pacientes hospitalizados por VRS varía de manera considerable. Havers et al describieron una estancia más corta (4,1 días) entre los adultos estadounidenses ≥ 60 años hospitalizados entre octubre de 2022 y abril de 2023 [80]. Esta variabilidad podría explicarse por las diferencias de edad, raza, sistemas de salud y entornos de estudio entre los países.

La mortalidad intrahospitalaria se mantuvo globalmente estable durante todo el estudio, excepto durante la pandemia de COVID-19, cuando se aumentó. No existen series específicas que midan la mortalidad en pacientes con IC con infección por VRS, pero algunos estudios han analizado la mortalidad en adultos infectados por VRS. Tseng et al informaron una mortalidad intrahospitalaria más baja (5,6%) en adultos hospitalizados por VRS mayores de 60 años (2011-2015) [98], al igual que Havers et al (4,7 %) en adultos estadounidenses mayores de 60 años (2016-2023) [99]. Sin embargo, otros estudios reportaron tasas de mortalidad más altas, que oscilaron entre el 11% y el 18%, en pacientes mayores de 65 años infectados por VRS [22] [94] [100] [101]. Las diferencias en la mortalidad podrían atribuirse a la inclusión en nuestro estudio de adultos mayores de 40 años, lo que potencialmente conduce a una mortalidad más baja, ya que la IC por sí sola no explica el riesgo de mortalidad reducido. Además, pueden surgir variaciones entre los estudios debido a diferencias en las metodologías, los criterios de

inclusión, las definiciones de casos, las poblaciones de estudio, la epidemiología del VRS y los comportamientos de búsqueda de atención médica [100].

Al comparar pacientes con IC con y sin infección por VRS, observamos que la mediana del índice de comorbilidad de Charlson fue significativamente mayor en el grupo sin VRS. A pesar de presentar menos comorbilidades, el grupo con infección por VRS mostró mayor gravedad, con tasas más altas de ventilación mecánica no invasiva, mortalidad intrahospitalaria y estancias medias hospitalarias más prolongadas, lo que se tradujo en mayores costes de hospitalización. Si bien existe una amplia literatura sobre los costes relacionados con la IC, ningún estudio ha aclarado específicamente los asociados con la infección por VRS. Kwok et al analizaron los costes relacionados con la IC en pacientes hospitalizados en Estados Unidos (2010-2014) y hallaron costes medios totales de 15.618 \$ \pm 25.264 \$ para pacientes reingresados en un plazo de 30 días y de 11.845 \$ \pm 22.710 \$ para aquellos sin readmisión. Los factores asociados con costes hospitalarios más elevados fueron la necesidad de procedimientos invasivos (por ejemplo, angiografía coronaria, ventilación mecánica) y la presencia de comorbilidades, como trastornos cardiopulmonares, enfermedad cardíaca valvular y sangrado [102]. En la misma línea, Wyffels et al analizaron adultos estadounidenses diagnosticados con VRS (2011-2015) y encontraron que los pacientes de alto riesgo (con EPOC, IC o inmunosupresión) tenían una carga económica adicional de 9.210 \$ por paciente cuando se les diagnosticaban infección por VRS [81]. Por otro lado, Carrico et al estimaron una carga anual de VRS de 4,0 millones de casos y 6,6 mil millones \$ en adultos estadounidenses mayores de 60 años, con el mayor impacto entre los pacientes con IC [103].

En relación con las comorbilidades estudiadas, las más comunes en ambos grupos de IC (con y sin VRS) fueron EPOC, fibrilación auricular y dislipidemia. Los pacientes con IC con infección por VRS tuvieron mayor prevalencia de asma y fueron diagnosticados con

mayor frecuencia de bronquitis aguda, bronquiolitis o coinfección por influenza. Por el contrario, los pacientes con IC sin infección por VRS presentaron tasas más altas de comorbilidades cardiovasculares, respiratorias y oncológicas. Los factores de riesgo para el aumento de la mortalidad incluyeron la edad avanzada, el infarto de miocardio, la coinfección por SARS-CoV-2 y la dependencia de la oxigenoterapia. En el grupo infectado por VRS, la EPOC se asoció con una mayor mortalidad intrahospitalaria. De manera similar, Carballo et al encontraron un aumento de la mortalidad en pacientes con EPOC [104]. En la misma línea, varios estudios han comunicado una prevalencia del 10-40% de coexistencia de IC y EPOC, atribuida a mecanismos patogénicos compartidos. La presencia de esta asociación se vincula a un aumento de la gravedad de la enfermedad [105] [106].

Uno de los hallazgos más notables de nuestro estudio fue una mayor mortalidad intrahospitalaria en pacientes infectados con VRS después del ajuste multivariable. De manera similar, Ivey et al encontraron tasas de mortalidad asociadas con VRS más altas en su revisión de 2018 [107], al igual que Falsey et al quienes también describieron una mayor mortalidad en pacientes infectados con VRS en comparación con aquellos con patología cardíaca sin VRS [108]. En relación con la población general, Hansen et al analizaron los certificados de defunción de Estados Unidos (1999–2018) y encontraron tasas de mortalidad por VRS más altas en adultos mayores de 65 años, con una mortalidad anual estable pero con variaciones geográficas [95]. En la misma línea, Tseng et al estudiaron adultos mayores de 60 años hospitalizados por VRS (2011–2015) e informaron una mortalidad intrahospitalaria del 5,6 %, con una mortalidad más alta en los mayores de 75 años. Además, identificaron la edad avanzada, las hospitalizaciones previas y la descompensación de la IC como factores predictores de mortalidad a medio y largo plazo [98].

En nuestro estudio, resulta llamativo que el cáncer y la enfermedad renal crónica no aparecieran como factores asociados con la mortalidad en pacientes hospitalizados por IC con infección por VRS. Aunque desconocemos la causa, es posible que estos pacientes ingresaron con una enfermedad menos grave cuando presentan una infección por VRS debido al temor de los médicos a una evolución desfavorable. En la misma línea, Cole et al también describieron una baja mortalidad asociada con la infección por VRS en pacientes oncológicos pediátricos [109].

Las fortalezas de nuestro estudio se fundamentan en su diseño y metodología, que incluyen un amplio tamaño muestral, el análisis de datos consecutivos durante cinco años y el uso de una base de datos a nivel nacional. Sin embargo, también presenta limitaciones. La fuente de datos es administrativa, no clínica. Puede existir ausencia de diagnósticos clínicos porque no se haya realizado una codificación adecuada, además de que no es posible establecer relaciones de causalidad entre los diagnósticos. En este sentido, tampoco podemos valorar la gravedad de la patología codificada. Otra desventaja del registro es su heterogeneidad intercentros, ya que carece de un protocolo de recolección estandarizado y los diagnósticos se originan a partir de informes de alta hospitalaria de múltiples centros y profesionales. Por otro lado, los pacientes con afecciones basales más graves tienen mayor probabilidad de ser diagnosticados de VRS, lo que podría llevar a una sobreestimación de los ingresos en UCI y de las tasas de mortalidad. Además, de cara a la proyección de los resultados, otra limitación es la homogeneidad racial de la población española, que podría limitar la generalización de nuestros hallazgos a otros países.

En síntesis, en nuestros tres estudios encontramos un número creciente de pacientes hospitalizados con asma, EPOC o IC e infección por VRS a lo largo del periodo de estudio, en todos los casos con una marcada disminución de casos en la temporada 2020-

2021, tras el confinamiento y las medidas de distanciamiento social aplicadas a España. La infección por VRS en estas poblaciones se asoció con una mayor gravedad, incluyendo mayor estancia en UCI, mayor necesidad de ventilación mecánica y una estancia media superior. Todo ello con costes económicos más altos, al ser comparados con pacientes ingresados sin infección por VRS. La presencia de infección por VRS se vinculó a una mayor mortalidad intrahospitalaria.

Consideramos que la detección temprana de la infección por VRS es crucial para implementar medidas que prevengan complicaciones y reduzcan la mortalidad asociada a la enfermedad grave. El uso de la vacunación y otras estrategias preventivas podría ayudar a mitigar las complicaciones y la mortalidad relacionadas con el VRS en estos pacientes.

Se requieren más estudios que incluyeran población ambulatoria para conocer mejor la prevalencia de la enfermedad, universalizando las pruebas de detección y, de este modo, con un diagnóstico precoz, poder instaurar un tratamiento precoz y disminuir las complicaciones.

En un futuro, se podrá analizar el efecto de la vacunación frente a VRS con impacto relevante a nivel individual y de salud pública, ya que nuestro estudio no incluyó el periodo de autorización de su uso en España. Los beneficios que podremos obtener tras el inicio de la inmunización, a nivel individual, serían la reducción de hospitalizaciones, complicaciones y mortalidad, además de conservar una mejor calidad de vida. Por otro lado, a nivel de salud pública, se reduciría la transmisión del virus, la demanda en los servicios de urgencias y los costes sanitarios. Este patrón ya se ha observado con otras vacunas con la de la influenza, SARS-CoV-2 o el neumococo.

En conjunto, nuestros hallazgos muestran que la infección por VRS en poblaciones de riesgo como el asma, la EPOC o la IC conlleva una mayor gravedad, lo que se traduce en una mayor carga hospitalaria, con ingresos hospitalarios más prolongados, un mayor uso de recursos como ventilación mecánica e ingreso en UCI y una mayor mortalidad. Estos resultados subrayan la necesidad de reforzar medidas preventivas en las poblaciones de riesgo.

4.6. Repercusión de los artículos publicados

Ha transcurrido un año desde la publicación del primer artículo de esta Tesis Doctoral hasta la fecha de la redacción de la misma. En este tiempo, estos artículos han recibido 4 referencias en total.

PRIMER ARTICULO

Gómez-García, RM, Jiménez-García, R., López-de-Andrés, A., Hernández-Barrera, V., Carabantes-Alarcón, D., Zamorano-León, JJ, Cuadrado-Corrales, N., Jiménez-Sierra, A., & De-Miguel-Diez, J. (2024). Carga de la infección por virus respiratorio sincitial en niños y pacientes mayores hospitalizados con asma: un estudio poblacional longitudinal de siete años en España. *Viruses*, 16 (11), 1749. <https://doi.org/10.3390/v16111749>

Citas registradas a fecha **05.10.25**:

1. Huang, H.; Breyer-Kohansal, R.; Niespodziana, K.; Lim, C.J.M.; Breyer, M.; Valenta, R.; Hartl, S. Molecular IgE Sensitization Profiling With Micro-Arrayed Allergen Molecules in Adult Patients With Asthma From the LEAD Cohort: A Precision Medicine Approach. *Allergy* **2025**, all..

2. D'Ambrosio, F.; Lomazzi, M.; Moore, M.; Maida, A.; Ricciardi, R.; Munno, L.; Lettieri, M.; De Vito, E.; Ricciardi, W.; Calabrò, G.E. Addressing the Underestimated Burden of RSV in Older Adults in Europe: Epidemiology, Surveillance Gaps, and Public Health Implications. *Vaccines* **2025**, *13*, 510.

SEGUNDO ARTICULO

Gómez-García, R. M., De-Miguel-Díez, J., López-de-Andrés, A., Hernández-Barrera, V., Jimenez-Sierra, A., Cuadrado-Corrales, N., Zamorano-León, J. J., Carabantes-Alarcón, D., Bodas-Pinedo, A., & Jiménez-García, R. (2025). Prevalence of Respiratory Syncytial Virus Infection in Hospitalized COPD Patients in Spain Between 2018–2022. *Diseases*, *13*(1), 23. <https://doi.org/10.3390/diseases13010023>

Citas registradas a fecha **05.10.25**:

1. Gómez-García, T., Jiménez-García, R., Hernández-Barrera, V., López-de-Andrés, A., Carabantes-Alarcon, D., Jiménez-Sierra, A., Labajo-González, E., Bodas-Pinedo, A., & de-Miguel-Diez, J. (2025). Nationwide Trends and Outcomes of Alcohol Use Disorders in COPD Hospitalizations in Spain, 2016–2023. *Journal of Clinical Medicine*, *14*(17), 6045. <https://doi.org/10.3390/jcm14176045>

TERCER ARTICULO

Gómez-García, R. M., Jiménez-García, R., López-de-Andrés, A., Hernández-Barrera, V., Jimenez-Sierra, A., Cuadrado-Corrales, N., Zamorano-León, J. J., Carabantes-Alarcón, D., Bodas-Pinedo, A., & De-Miguel-Díez, J. (2025). The Role of Respiratory Syncytial Virus Infection in the Hospitalization and Mortality of Adults with Congestive Heart Failure in Spain, 2018–2022. *Viruses*, *17*(4), 516. <https://doi.org/10.3390/v17040516>

Citas registradas a fecha **05.10.2025**:

1. Pontiroli AE, Ambrosio G, Leoni O, Forlani M, Antonelli B, Gronda E, Palazzuoli A, Bandera F, Galati G, Tagliabue E. Heart failure and co-morbidities confer a negative prognosis in COVID-19 infection. *Int J Cardiol.* 2025 Oct 15;437:133492. doi: 10.1016/j.ijcard.2025.133492. Epub 2025 Jun 7. PMID: 40490033.

5. CONCLUSIONES

- 1- A lo largo del periodo analizado, las hospitalizaciones con infección por VRS aumentaron entre 2016 y 2022 en pacientes con asma y entre 2018 y 2022 en aquellos con EPOC y con IC, observándose una disminución en la temporada 2020-2021 probablemente relacionada con el confinamiento y el distanciamiento social impuestos durante la pandemia de COVID-19.
- 2- A lo largo del periodo de estudio, los parámetros analizados evolucionaron de forma distinta según las diferentes poblaciones analizadas (asma, con subgrupos pediátrico y adulto, EPOC e IC). La edad media se mantuvo estable en pacientes con EPOC y en aquellos con IC, mientras que aumentó en pacientes con asma. La comorbilidad, medida con el índice de comorbilidad de Charlson, se mantuvo similar a lo largo del tiempo en pacientes con EPOC y en aquellos con IC, mientras que se incrementó en sujetos con asma. El porcentaje de ingresos en UCI disminuyó en pacientes asmáticos mayores y en individuos con EPOC y con IC, mientras que se mantuvo estable durante el periodo de análisis en niños asmáticos. La estancia hospitalaria descendió a lo largo del tiempo en niños asmáticos, en pacientes con EPOC y en aquellos con IC, a diferencia de sujetos con asma mayores, en los que permaneció estable. En el análisis económico, los costes se incrementaron en pacientes con IC y se mantuvieron estables en aquellos asmáticos y con EPOC. La mortalidad intrahospitalaria global se mantuvo estable a lo largo del periodo con un repunte en 2020 en pacientes con EPOC y en 2021 en individuos asmáticos mayores y en pacientes con IC. En niños asmáticos no se analizó la mortalidad por ausencia de fallecimientos. Estos hallazgos podrán relacionarse con el aumento de la identificación de los pacientes con VRS tras la generalización del uso de las técnicas de detección de virus respiratorios en el periodo

pospandemia, lo que habría reducido el infradiagnóstico existente antes de la pandemia.

- 3- En los análisis emparejados, los pacientes con VRS presentaron mayores tasas de uso de ventilación mecánica no invasiva en las tres poblaciones. La estancia en UCI fue superior en pacientes con EPOC y similar en aquellos con asma y con IC. Sin embargo, la estancia hospitalaria total fue mayor en pacientes asmáticos mayores, así como en aquellos con EPOC y con IC. En términos económicos, los costes más elevados se presentaron en los niños asmáticos y en sujetos con IC, y fueron similares en pacientes asmáticos mayores y aquellos con EPOC. De forma conjunta, la infección por VRS se asoció a peores resultados hospitalarios frente a sus pares sin infección. Estos resultados refuerzan la necesidad de identificar poblaciones de riesgo de infección por VRS grave para implementar estrategias preventivas, diagnósticas, terapéuticas y pronósticas.
- 4- En los niños con asma no se registraron fallecimientos intrahospitalarios, por este motivo, se analizaron los factores asociados a desenlace grave. Estos fueron la presencia de gripe y neumonía. En el grupo sin infección por VRS, las variables asociadas con desenlace grave fueron la bronquitis aguda, la bronquiolitis y la infección por SARS-CoV-2. En ancianos con asma e infección por VRS, los factores asociados con la mortalidad fueron la edad avanzada, la IC, la coinfección por SARS-CoV-2 y la neumonía, mientras que en el grupo sin infección por VRS fueron el infarto de miocardio y la enfermedad renal crónica. En sujetos con EPOC la mortalidad se asoció con la edad y con la presencia de comorbilidades (COVID-19, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal crónica, infarto de miocardio, cáncer o enfermedad cerebrovascular), tanto en los que presentaban infección por VRS como en los que no padecían dicha infección. Y en los pacientes con IC la

mortalidad global se asoció a la edad avanzada, al infarto de miocardio, a COVID-19 y a la dependencia de oxígeno suplementario o a la necesidad de ventilación no invasiva. En pacientes con IC e infección por VRS, la presencia de EPOC se asoció con mortalidad y en ausencia de VRS, la enfermedad renal crónica y el cáncer fueron factores asociados a mortalidad intrahospitalaria

6. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory Syncytial Virus—A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45:331–79. <https://doi.org/10.1007/s12016-013-8368-9>.
- [2] Soni A, Kabra SK, Lodha R. Respiratory Syncytial Virus Infection: An Update. *Indian J Pediatr* 2023;90:1245–53. <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04613-w>.
- [3] Collins PL, Fearn R, Graham BS. Respiratory Syncytial Virus: Virology, Reverse Genetics, and Pathogenesis of Disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;372:3–38. https://doi.org/10.1007/978-3-642-38919-1_1.
- [4] Díaz A., Avendaño C, LF. El virus respiratorio sincicial: patógeno de niños... y de grandes. *Rev Chil Enferm Respir* 2017;33:293–302. <https://doi.org/10.4067/S0717-73482017000400293>.
- [5] Jha A, Jarvis H, Fraser C, Openshaw PJ. Respiratory Syncytial Virus. In: Hui DS, Rossi GA, Johnston SL, editors. *SARS, MERS and other Viral Lung Infections*, Sheffield (UK): European Respiratory Society; 2016.
- [6] Pecenka C, Sparrow E, Feikin DR, Srikantiah P, Darko DM, Karikari-Boateng E, et al. Respiratory syncytial virus vaccination and immunoprophylaxis: realising the potential for protection of young children. *Lancet* 2024;404:1157–70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01699-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01699-4).
- [7] Kim HW, Canchola LA J, Brandt C, Pyles G, Chanock R, Jensen K, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *American Journal of Epidemiology* 1969;89:422–34. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120955>.
- [8] Fortunato F, Campanozzi A, Maffei G, Arena F, Carri VD, Rollo T, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children: an Italian retrospective observational study. *Ital J Pediatr* 2024;50:45. <https://doi.org/10.1186/s13052-024-01617-w>.
- [9] Ang HJ, Menegale F, Preziosi G, Pariani E, Migliari M, Pellegrinelli L, et al. Reconstructing the impact of COVID-19 on the immunity gap and transmission of respiratory syncytial virus in Lombardy, Italy. *eBioMedicine* 2023;95:104745. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104745>.
- [10] Du Y, Yan R, Wu X, Zhang X, Chen C, Jiang D, et al. Global burden and trends of respiratory syncytial virus infection across different age groups from 1990 to 2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease 2019 Study. *Int J Infect Dis* 2023;135:70–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.08.008>.
- [11] Bohmwald K, Espinoza JA, Rey-Jurado E, Gómez RS, González PA, Bueno SM, et al. Human Respiratory Syncytial Virus: Infection and Pathology. *Semin Respir Crit Care Med* 2016;37:522–37. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584799>.
- [12] Mazur NI, Caballero MT, Nunes MC. Severe respiratory syncytial virus infection in children: burden, management, and emerging therapies. *Lancet* 2024;404:1143–56. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01716-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01716-1).
- [13] Wildenbeest JG, Lowe DM, Standing JF, Butler CC. Respiratory syncytial virus infections in adults: a narrative review. *Lancet Respir Med* 2024;12:822–36. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00255-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00255-8).

- [14] Ministerio de Sanidad. Evaluación de la vacunación frente a VRS en la población adulta. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024. [Consultado el 26 abr 2025]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/.../VRS_adultos.pdf.
- [15] Puma-Olguin TC, Mazagatos C, Galindo-Carretero S, Vega-Piris L, Lozano-Álvarez M, Pérez-Gimeno G, Monge S, Larrauri A. Epidemiología y carga de enfermedad por VRS en España. SiVIRA, temporadas 2021-22 y 2022-23. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2024;32(1):21-35. doi: 10.4321/s2173-92772024000100003.
- [16] Kaler J, Hussain A, Patel K, Hernandez T, Ray S. Respiratory Syncytial Virus: A Comprehensive Review of Transmission, Pathophysiology, and Manifestation. *Cureus* n.d.;15:e36342. <https://doi.org/10.7759/cureus.36342>.
- [17] Zar HJ, Cacho F, Kootbodien T, Mejias A, Ortiz JR, Stein RT, et al. Early-life respiratory syncytial virus disease and long-term respiratory health. *Lancet Respir Med* 2024;12:810–21. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00246-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00246-7).
- [18] Bermúdez Barrezueta L, Miñambres Rodríguez M, Palomares Cardador M, Torres Ballester I, López Casillas P, Moreno Carrasco J, et al. Efecto de la exposición prenatal y posnatal al tabaco en el desarrollo de bronquiolitis aguda durante los dos primeros años de vida. *An Pediatr (Barc)* 2021;94:385–95. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.05.025>.
- [19] Simoes EAF. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr* 2003;143:118–26. [https://doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00511-0](https://doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00511-0).
- [20] Harrod KS, Jaramillo RJ, Rosenberger CL, Wang S-Z, Berger JA, McDonald JD, et al. Increased Susceptibility to RSV Infection by Exposure to Inhaled Diesel Engine Emissions. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:451–63. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2002-0100OC>.
- [21] Van Drunen Littel-van den Hurk S, Watkiss ER. Pathogenesis of respiratory syncytial virus. *Curr Opin Virol* 2012;2:300–5. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2012.01.008>.
- [22] Alfano F, Bigoni T, Caggiano FP, Papi A. Respiratory Syncytial Virus Infection in Older Adults: An Update. *Drugs Aging* 2024;41:487–505. <https://doi.org/10.1007/s40266-024-01118-9>.
- [23] Piedimonte G, Perez MK. Respiratory Syncytial Virus Infection and Bronchiolitis. *Pediatr Rev* 2014;35:519–30. <https://doi.org/10.1542/pir.35-12-519>.
- [24] GEMA 5.5. Guía Española para el Manejo del Asma, versión 5.5. Ed. SANED; 2025. ISBN: 978-84-10312-19-7. [consultado abril 2025] Disponible en: <https://www.gemasma.com>.
- [25] Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson children's respiratory study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:661–75. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.162>.
- [26] Lukacs NW, Smit J, Lindell D, Schaller M. Respiratory syncytial virus-induced pulmonary disease and exacerbation of allergic asthma. *Contrib Microbiol* 2007;14:68–82. <https://doi.org/10.1159/000107055>.
- [27] Penders Y, Brusselle G, Falsey AR, Rohde G, Betancur E, Guardado ME, et al. Burden of Respiratory Syncytial Virus Disease in Adults with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary

Disease: A Systematic Literature Review. *Curr Allergy Asthma Rep* 2025;25:14. <https://doi.org/10.1007/s11882-025-01194-w>.

[28] Yao Y et al. Airway epithelial-derived exosomes induce acute asthma exacerbation after respiratory syncytial virus infection. *MedComm* 2024;5:e621. <https://doi.org/10.1002/mco2.621>.

[29] Bakakos A, Sotiropoulou Z, Vontetsianos A, Zaneli S, Papaioannou AI, Bakakos P. Epidemiology and Immunopathogenesis of Virus Associated Asthma Exacerbations. *J Asthma Allergy* 2023;16:1025–40. <https://doi.org/10.2147/JAA.S277455>.

[30] Falsey AR, Walsh EE, Esser MT, Shoemaker K, Yu L, Griffin MP. Respiratory syncytial virus-associated illness in adults with advanced chronic obstructive pulmonary disease and/or congestive heart failure. *J Med Virol* 2019;91:65–71. <https://doi.org/10.1002/jmv.25285>.

[31] Viejo Bañuelos JL. Virus respiratorios como causa de agudización de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2004;40:3–8. doi:10.1157/13077906.

[32] Seko Y, Kato T, Morimoto T, Yaku H, Inuzuka Y, Tamaki Y, et al. Newly Diagnosed Infection After Admission for Acute Heart Failure: From the KCHF Registry. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e023256. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023256>.

[33] Corrales-Medina VF, Musher DM, Shachkina S, Chirinos JA. Acute pneumonia and the cardiovascular system. *Lancet* 2013;381:496–505. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61266-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61266-5).

[34] Echávarri Olavarría F, Molina Amores C. VRS. Pruebas para la detección rápida. En: Guía-ABE Infecciones en Pediatría Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [consultado 18 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.guia-abe.es/files/pdf/VRS_Pruebas_para_la_deteccion_rapida.pdf.

[35] Grupo de Trabajo utilización de nirsevimab frente a infección por virus respiratorio sincitial de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Actualización de recomendaciones de utilización de nirsevimab para la temporada 2024-2025 en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, septiembre 2024. [consultado 27 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/NirsevimabActualizacion.pdf>.

[36] Grupo de trabajo de inmunización frente a VRS en población infantil (GT-VRS infantil) de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 2024. Recomendaciones de inmunización pasiva para prevención de enfermedad grave por VRS en la población infantil. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, noviembre 2024. [Consultado 27 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/VRS_infantil.pdf.

[37] Ares-Gómez S, Mallah N, Pardo-Seco J, Malvar-Pintos A, Pérez-Martínez O, Otero-Barrós M-T, et al. Short- and mid-term morbidity and primary-care burden due to infant respiratory syncytial virus infection: A Spanish 6-year population-based longitudinal study. *Pediatr Allergy Immunol* 2024;35:e14131. <https://doi.org/10.1111/pai.14131>.

- [38] Gea-Izquierdo E, Gil-Prieto R, Hernández-Barrera V, Gil-de-Miguel Á. Respiratory syncytial virus-associated hospitalization in children aged <2 years in Spain from 2018 to 2021. *Hum Vaccin Immunother* n.d.;19:2231818. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2231818>.
- [39] Haebeler M, López-Ibáñez de Aldecoa A, Seabroke S, Ramirez Agudelo JL, Mora L, Sarabia L, et al. Hospitalization cost estimates of respiratory syncytial virus and influenza infections in adults in Spain, 2016–2019. *Vaccine* 2025;46:126683. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.126683>.
- [40] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 69_2015, de 6 de febrero, por el que se regula el Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada. [Consultado 7 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2015/BOE-A-2015-1235-consolidado.pdf>.
- [41] Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied Logistic Regression*. 1st ed. Wiley; 2013. [Consultado 7 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/9781118548387>.
- [42] Wick M, Poshtiban A, Kramer R, Bangert M, Lange M, Wetzke M, et al. Inpatient burden of respiratory syncytial virus in children ≤2 years of age in Germany: A retrospective analysis of nationwide hospitalization data, 2019–2022. *Influenza Other Respir Viruses* 2023;17:e13211. <https://doi.org/10.1111/irv.13211>.
- [43] Raffaldi I, Castagno E. The Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus: New Trends and Future Perspectives. *Viruses* 2024;16:1100. <https://doi.org/10.3390/v16071100>.
- [44] van Summeren J, Meijer A, Aspelund G, Casalegno JS, Erna G, Hoang U, et al. Low levels of respiratory syncytial virus activity in Europe during the 2020/21 season: what can we expect in the coming summer and autumn/winter? *Euro Surveill* 2021;26:2100639. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.29.2100639>.
- [45] Pruccoli G, Castagno E, Raffaldi I, Denina M, Barisone E, Baroero L, et al. The Importance of RSV Epidemiological Surveillance: A Multicenter Observational Study of RSV Infection during the COVID-19 Pandemic. *Viruses* 2023;15:280. <https://doi.org/10.3390/v15020280>.
- [46] Stein RT, Zar HJ. RSV through the COVID-19 pandemic: Burden, shifting epidemiology, and implications for the future. *Pediatr Pulmonol* 2023;58:1631–9. <https://doi.org/10.1002/ppul.26370>.
- [47] Fonseca MJ, Hagenaaers S, Bangert M, Flach C, Hudson RDA. Respiratory Syncytial Virus Hospital Admission Rates and Patients' Characteristics Before the Age of 2 Years in England, 2015-2019. *Pediatr Infect Dis J* 2024;43:909–15. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000004467>.
- [48] Gil-Prieto R, Gonzalez-Escalada A, Marín-García P, Gallardo-Pino C, Gil-de-Miguel A. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children up to 5 Years of Age in Spain: Epidemiology and Comorbidities: An Observational Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e831. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000831>.
- [49] Gupta R, Helms PJ, Jolliffe IT, Douglas AS. Seasonal variation in sudden infant death syndrome and bronchiolitis--a common mechanism? *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:431–5. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.2.8756818>.

- [50] Cai W, Köndgen S, Tolksdorf K, Dürrwald R, Schuler E, Biere B, et al. Atypical age distribution and high disease severity in children with RSV infections during two irregular epidemic seasons throughout the COVID-19 pandemic, Germany, 2021 to 2023. *Euro Surveill* 2024;29:2300465. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.13.2300465>.
- [51] Coutts J, Fullarton J, Morris C, Grubb E, Buchan S, Rodgers-Gray B, et al. Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:1104–10. <https://doi.org/10.1002/ppul.24676>.
- [52] Amand C, Tong S, Kieffer A, Kyaw MH. Healthcare resource use and economic burden attributable to respiratory syncytial virus in the United States: a claims database analysis. *BMC Health Serv Res* 2018;18:294. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3066-1>.
- [53] Vila J, Lera E, Andrés C, Piñana M, Rello-Saltor V, Tobeña-Rué M, et al. The burden of non-SARS-CoV2 viral lower respiratory tract infections in hospitalized children in Barcelona (Spain): A long-term, clinical, epidemiologic and economic study. *Influenza Other Respir Viruses* 2023;17:e13085. <https://doi.org/10.1111/irv.13085>.
- [54] Haeberer M, Mengel M, Fan R, Toquero-Asensio M, Martin-Toribio A, Liu Q, et al. Respiratory Syncytial Virus Risk Profile in Hospitalized Infants and Comparison with Influenza and COVID-19 Controls in Valladolid, Spain, 2010-2022. *Infect Dis Ther* 2024;13:2395–413. <https://doi.org/10.1007/s40121-024-01058-2>.
- [55] Branche AR. Why Making a Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Should Matter to Clinicians. *Clin Infect Dis* 2019;69:204–6. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy880>.
- [56] Grace M, Colosia A, Wolowacz S, Panozzo C, Ghaswalla P. Economic burden of respiratory syncytial virus infection in adults: a systematic literature review. *J Med Econ* 2023;26:742–59. <https://doi.org/10.1080/13696998.2023.2213125>.
- [57] Falsey AR, Cameron A, Branche AR, Walsh EE. Perturbations in Respiratory Syncytial Virus Activity During the SARS-CoV-2 Pandemic. *J Infect Dis* 2022;227:83–6. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac434>.
- [58] Li ZJ, Yu LJ, Zhang HY, Shan CX, Lu QB, Zhang XA, et al. Broad Impacts of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic on Acute Respiratory Infections in China: An Observational Study. *Clin Infect Dis* 2022;75:e1054–62. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab942>.
- [59] Bridge R, Erhart LM, Brady S, Komatsu K. Increase in Detection of Respiratory Syncytial Virus Among Older Adults in Arizona : An Association With Changes in Testing Practices. *Public Health Rep* 2021;136:421–7. <https://doi.org/10.1177/0033354920976353>.
- [60] Loubet P, Fernandes J, de Pouvourville G, Sosnowiez K, Elong A, Guilmet C, et al. Respiratory syncytial virus-related hospital stays in adults in France from 2012 to 2021: A national hospital database study. *J Clin Virol* 2024;171:105635. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2023.105635>.
- [61] Caballero-Segura FJ, Lopez-de-Andres A, Jimenez-Garcia R, de Miguel-Yanes JM, Hernández-Barrera V, Carabantes-Alarcon D, et al. Trends in asthma hospitalizations among adults in Spain: Analysis of hospital discharge data from 2011 to 2020. *Respir Med* 2022;204:107009. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.107009>.

- [62] Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms Driving Gender Differences in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:19. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0686-1>.
- [63] Osei-Yeboah R, Spreeuwenberg P, Del Riccio M, Fischer TK, Egeskov-Cavling AM, Bøås H, et al. Estimation of the Number of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations in Adults in the European Union. *J Infect Dis* 2023;228:1539–48. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad189>.
- [64] Ackerson B, An J, Sy LS, Solano Z, Slezak J, Tseng H-F. Cost of Hospitalization Associated With Respiratory Syncytial Virus Infection Versus Influenza Infection in Hospitalized Older Adults. *J Infect Dis* 2020;222:962–6. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa183>.
- [65] Heppe-Montero M, Gil-Prieto R, Del Diego Salas J, Hernández-Barrera V, Gil-de-Miguel Á. Impact of Respiratory Syncytial Virus and Influenza Virus Infection in the Adult Population in Spain between 2012 and 2020. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:14680. <https://doi.org/10.3390/ijerph192214680>.
- [66] Lee N, Lui GCY, Wong KT, Li TCM, Tse ECM, Chan JYC, et al. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clin Infect Dis* 2013;57:1069–77. <https://doi.org/10.1093/cid/cit471>.
- [67] Prasad N, Walker TA, Waite B, Wood T, Trenholme AA, Baker MG, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Adults With Chronic Medical Conditions. *Clin Infect Dis* 2021;73:e158–63. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa730>.
- [68] 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043951>.
- [69] Feddema JJ, Claassen E. Prevalence of viral respiratory infections amongst asthmatics: Results of a meta-regression analysis. *Respir Med* 2020;173:106020. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106020>.
- [70] Kim L, Rha B, Abramson JS, Anderson LJ, Byington CL, Chen GL, et al. Identifying Gaps in Respiratory Syncytial Virus Disease Epidemiology in the United States Prior to the Introduction of Vaccines. *Clin Infect Dis* 2017;65:1020–5. <https://doi.org/10.1093/cid/cix432>.
- [71] Gutierrez-Albaladejo N, Jimenez-Garcia R, Albaladejo-Vicente R, Villanueva-Orbaiz R, de-Miguel-Diez J, Noriega C, et al. Trends in hospital admissions among children with asthma in Spain (2011-2020). *Eur J Pediatr* 2023;182:2409–19. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-04873-w>.
- [72] De Miguel-Díez J, Lopez-de-Andres A, Caballero-Segura FJ, Jimenez-Garcia R, Hernández-Barrera V, Carabantes-Alarcon D, et al. Trends and Hospital Outcomes in HOSPITAL Admissions for Anaphylaxis in Children with and without Asthma in Spain (2016-2021). *J Clin Med* 2023;12:6387. <https://doi.org/10.3390/jcm12196387>.
- [73] Binney S, Flanders WD, Sircar K, Idubor O. Trends in US Pediatric Asthma Hospitalizations, by Race and Ethnicity, 2012-2020. *Prev Chronic Dis* 2024;21:E71. <https://doi.org/10.5888/pcd21.240049>.
- [74] Chiu N-C, Chi H, Tai Y-L, Peng C-C, Tseng C-Y, Chen C-C, et al. Impact of Wearing Masks, Hand Hygiene, and Social Distancing on Influenza, Enterovirus, and All-Cause Pneumonia During

the Coronavirus Pandemic: Retrospective National Epidemiological Surveillance Study. *J Med Internet Res* 2020;22:e21257. <https://doi.org/10.2196/21257>.

[75] Jefferson T, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, van Driel ML, Bawazeer GA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;1:CD006207. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006207.pub6>.

[76] Chebil D, Ben Hassine D, Melki S, Nouira S, Kammoun Rebai W, Hannachi H, et al. Place of distancing measures in containing epidemics: a scoping review. *Libyan J Med* 2022;17:2140473. <https://doi.org/10.1080/19932820.2022.2140473>.

[77] Torre DL, Marsiglio S, Privileggi F. Infectious diseases and social distancing under state-dependent probabilities. *Ann Oper Res* 2023:1–16. <https://doi.org/10.1007/s10479-023-05409-z>.

[78] Clark TW, Lindsley K, Wigmosta TB, Bhagat A, Hemmert RB, Uyei J, et al. Rapid multiplex PCR for respiratory viruses reduces time to result and improves clinical care: Results of a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2023;86:462–75. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.03.005>.

[79] Ludlow M. Respiratory syncytial virus infection in the modern era. *Curr Opin Infect Dis* 2023;36:155–63. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000917>.

[80] Havers FP, Whitaker M, Melgar M, Chatwani B, Chai SJ, Alden NB, et al. Characteristics and Outcomes Among Adults Aged ≥60 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed Respiratory Syncytial Virus - RSV-NET, 12 States, July 2022-June 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:1075–82. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7240a1>.

[81] Wyffels V, Kariburyo F, Gavart S, Fleischhackl R, Yuce H. A Real-World Analysis of Patient Characteristics and Predictors of Hospitalization Among US Medicare Beneficiaries with Respiratory Syncytial Virus Infection. *Adv Ther* 2020;37:1203–17. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01230-3>.

[82] Brosh-Nissimov T, Ostrovsky D, Cahan A, Maaravi N, Leshin-Carmel D, Burrack N, et al. Adult Respiratory Syncytial Virus Infection: Defining Incidence, Risk Factors for Hospitalization, and Poor Outcomes, a Regional Cohort Study, 2016-2022. *Pathogens* 2024;13:750. <https://doi.org/10.3390/pathogens13090750>.

[83] Osei-Yeboah R, Johannesen CK, Egeskov-Cavling AM, Chen J, Lehtonen T, Fornes AU, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalization in Adults With Comorbidities in 2 European Countries: A Modeling Study. *J Infect Dis* 2024;229:S70–7. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad510>.

[84] Johannesen CK, van Wijhe M, Tong S, Fernández LV, Heikkinen T, van Boven M, et al. Age-Specific Estimates of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations in 6 European Countries: A Time Series Analysis. *J Infect Dis* 2022;226:S29–37. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac150>.

[85] Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81:266–75. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>.

- [86] Surie D, Yuengling KA, DeCuir J, Zhu Y, Lauring AS, Gaglani M, et al. Severity of Respiratory Syncytial Virus vs COVID-19 and Influenza Among Hospitalized US Adults. *JAMA Netw Open* 2024;7:e244954. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.4954>.
- [87] Trifonova I, Christova I, Madzharova I, Angelova S, Voleva S, Yordanova R, et al. Clinical significance and role of coinfections with respiratory pathogens among individuals with confirmed severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection. *Front Public Health* 2022;10:959319. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.959319>.
- [88] Shi T, Arnott A, Semogas I, Falsey AR, Openshaw P, Wedzicha JA, et al. The Etiological Role of Common Respiratory Viruses in Acute Respiratory Infections in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis* 2020;222:S563–9. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy662>.
- [89] Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med* 2015;373:415–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500245>.
- [90] Halpin DMG, Vogelmeier CF, Agusti A. COVID-19 and COPD: lessons beyond the pandemic. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2021;321:L978–82. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00386.2021>.
- [91] Njue A, Nuabor W, Lyall M, Margulis A, Mauskopf J, Curcio D, et al. Systematic Literature Review of Risk Factors for Poor Outcomes Among Adults With Respiratory Syncytial Virus Infection in High-Income Countries. *Open Forum Infect Dis* 2023;10:ofad513. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad513>.
- [92] 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. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy991>.
- [93] Celante H, Oubaya N, Fourati S, Beaune S, Khellaf M, Casalino E, et al. Prognosis of hospitalised adult patients with respiratory syncytial virus infection: a multicentre retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2023;29:943.e1-943.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.03.003>.
- [94] Nguyen-Van-Tam JS, O’Leary M, Martin ET, Heijnen E, Callendret B, Fleischhackl R, et al. Burden of respiratory syncytial virus infection in older and high-risk adults: a systematic review and meta-analysis of the evidence from developed countries. *Eur Respir Rev* 2022;31:220105. <https://doi.org/10.1183/16000617.0105-2022>.
- [95] Hansen CL, Chaves SS, Demont C, Viboud C. Mortality Associated With Influenza and Respiratory Syncytial Virus in the US, 1999-2018. *JAMA Netw Open* 2022;5:e220527. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.0527>.
- [96] Landi SN, Garofalo DC, Reimbaeva M, Scott AM, Jiang L, Cappell K, et al. Hospitalization Following Outpatient Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus in Adults. *JAMA Netw Open* 2024;7:e2446010. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.46010>.
- [97] Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res* 2022;118:3272–87. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>.

- [98] Tseng HF, Sy LS, Ackerson B, Solano Z, Slezak J, Luo Y, et al. Severe Morbidity and Short- and Mid- to Long-term Mortality in Older Adults Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection. *J Infect Dis* 2020;222:1298–310. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa361>.
- [99] Havers FP, Whitaker M, Melgar M, Pham H, Chai SJ, Austin E, et al. Burden of Respiratory Syncytial Virus–Associated Hospitalizations in US Adults, October 2016 to September 2023. *JAMA Netw Open* 2024;7:e2444756. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.44756>.
- [100] Shi T, Vennard S, Jasiewicz F, Brogden R, Nair H, RESCEU Investigators. Disease Burden Estimates of Respiratory Syncytial Virus related Acute Respiratory Infections in Adults With Comorbidity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis* 2022;226:S17–21. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab040>.
- [101] Kwon YS, Park SH, Kim M-A, 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. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2897-4>.
- [102] Kwok CS, Abramov D, Parwani P, Ghosh RK, Kittleson M, Ahmad FZ, et al. Cost of inpatient heart failure care and 30-day readmissions in the United States. *Int J Cardiol* 2021;329:115–22. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.12.020>.
- [103] Carrico J, Hicks KA, Wilson E, Panozzo CA, Ghaswalla P. The Annual Economic Burden of Respiratory Syncytial Virus in Adults in the United States. *J Infect Dis* 2023;230:e342–52. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad559>.
- [104] Carballo D, Garin N, Stirnemann J, Mamin A, Prendki V, Meyer P, et al. Prognosis of Laboratory-Confirmed Influenza and Respiratory Syncytial Virus in Acute Heart Failure. *J Clin Med* 2021;10:4546. <https://doi.org/10.3390/jcm10194546>.
- [105] Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J Intern Med* 2008;264:361–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.01975.x>.
- [106] Rusinaru D, Saaidi I, Godard S, Mahjoub H, Battle C, Tribouilloy C. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on long-term outcome of patients hospitalized for heart failure. *Am J Cardiol* 2008;101:353–8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.08.046>.
- [107] Ivey KS, Edwards KM, Talbot HK. Respiratory Syncytial Virus and Associations With Cardiovascular Disease in Adults. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1574–83. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.013>.
- [108] Falsey AR, Cunningham CK, Barker WH, Kouides RW, Yuen JB, Menegus M, et al. Respiratory Syncytial Virus and Influenza A Infections in the Hospitalized Elderly. *J Infect Dis* 1995;172:389–94. <https://doi.org/10.1093/infdis/172.2.389>.
- [109] Cole PD, Suh JS, Onel K, Stiles J, Armstrong D, Dunkel IJ. Benign outcome of RSV infection in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:24–9. <https://doi.org/10.1002/mpo.1158>.

7. RESUMEN

INFECCIÓN POR EL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL EN PACIENTES CON ENFERMEDADES CARDIORRESPIRATORIAS: TENDENCIAS A LO LARGO DEL TIEMPO

La infección por el virus respiratorio sincital (VRS) constituye una causa frecuente de ingreso hospitalario en España. La gravedad de la infección por VRS se asocia principalmente a lactantes, personas de edad avanzada y aquellas con comorbilidades y/o inmunosupresión. Las enfermedades cardiorrespiratorias, como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o la insuficiencia cardíaca (IC), presentan agudizaciones de origen infeccioso, algunas de etiología vírica como la infección por VRS. Esta tesis se plantea para cuantificar la repercusión de la infección por este virus en dichas enfermedades. Con este fin, estudiamos las hospitalizaciones por infección por VRS en pacientes con asma, EPOC e IC a lo largo de un periodo de tiempo.

Objetivos:

Describir las tendencias a lo largo de los periodos analizados en las hospitalizaciones de pacientes con asma, EPOC e IC que presentaban infección por VRS y analizar las características demográficas, clínicas y terapéuticas, además de la estancia hospitalaria, los costes y la mortalidad hospitalaria. Asimismo, comparar las características y resultados de estas poblaciones con sujetos emparejados sin infección por VRS. Por último, identificar las variables asociadas a mayor mortalidad hospitalaria, tanto en presencia como en ausencia de infección por VRS.

Método:

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Los datos utilizados se obtuvieron de la Base de Datos Española de Altas Hospitalarias (CMBD). para seleccionar pacientes

con asma de 0 a 15 años y ≥ 65 años ingresados en hospitales españoles entre 2016 y 2022 y pacientes ≥ 40 años con diagnóstico de EPOC o IC, ingresados entre 2018 y 2022. Se realizó un emparejamiento con pacientes sin infección por VRS que presentaban el diagnóstico de asma, EPOC o IC del mismo año de ingreso, sexo y edad.

Resultados:

Artículo 1: Identificamos 49.086 niños y 471.947 ancianos hospitalizados con asma, de los cuales 1728 (3,52%) y 2.389 (0,51%), respectivamente, presentaban también infección por VRS. La proporción de pacientes con VRS aumentó con el tiempo en niños con asma (del 1,44% al 7,4%, $p < 0,001$) y en ancianos (del 0,17% al 1,01%, $p < 0,001$). Entre los niños con infección por VRS, la presencia de influenza (OR 3,65; IC del 95%: 1,46-9,1) y neumonía (OR 1,85; IC del 95%: 1,02-3,55) aumentó el riesgo de un pronóstico desfavorable. La presencia de VRS se asoció con mayor gravedad en estos pacientes, definida por el uso de ventilación mecánica y/o ingreso a la unidad de cuidados intensivos (OR 1,44; IC del 95%: 1,11-1,86). En pacientes ancianos asmáticos con infección por VRS, la edad avanzada, la insuficiencia cardíaca congestiva, la COVID-19 y la neumonía aumentaron el riesgo de mortalidad hospitalaria. Sin embargo, la infección por VRS no se asoció con la mortalidad hospitalaria (OR 0,88; IC del 95%: 0,68-1,15) en estos pacientes.

Artículo 2: Entre los sujetos ≥ 40 años, se identificaron 1.429.288 con EPOC, de los cuales 5.673 (0,4%) también presentaban infección por VRS. El número de hospitalizaciones por EPOC e infección por VRS aumentó durante el período de estudio. La proporción de infección por VRS entre los pacientes ingresados por EPOC aumentó significativamente con el tiempo, del 0,32 % en 2018 al 0,65 % en 2022 ($p < 0,001$). La mortalidad hospitalaria mostró tendencia al alza con el tiempo, pero las diferencias no fueron significativas (6,23 % en 2018 frente a 6,79 % en 2022). Los pacientes con EPOC e

infección por VRS presentaron, en comparación con aquellos sin infección por VRS, un mayor uso de ventilación mecánica, tanto invasiva (3,44% vs. 1,34%, $p < 0,001$) como no invasiva (8,09% vs. 4,51%, $p < 0,001$), así como una mayor proporción de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (7,21% vs. 3,9%, $p < 0,001$). Tras el ajuste multivariable, se observó un aumento significativo de la mortalidad hospitalaria entre 2018 y 2022 en sujetos con y sin infección por VRS. La presencia de infección por VRS se asoció con una mayor mortalidad (OR 1,22; IC del 95%: 1,01-1,46).

Artículo 3: De 424.413 hospitalizaciones por IC, el 0,47% (1988) presentaron infección por VRS. Las hospitalizaciones por IC con VRS aumentaron con el tiempo, con la excepción de un descenso en 2020-2021. Los ingresos en UCI y la duración de la estancia hospitalaria disminuyeron, pero la mortalidad y los costes hospitalarios se mantuvieron sin cambios. Los pacientes con VRS presentaron menos comorbilidades que aquellos sin VRS, pero experimentaron una mayor mortalidad, uso más frecuente ventilación no invasiva, hospitalizaciones más prolongadas y mayores costos. Los factores asociados a una mayor mortalidad incluyeron edad avanzada, infarto de miocardio, coinfección por SARS-CoV-2 y dependencia de oxigenoterapia durante el ingreso. La infección por VRS se asoció de forma independiente con una mayor mortalidad hospitalaria.

Conclusiones:

A lo largo del periodo de estudio, las hospitalizaciones de pacientes con asma, EPOC e IC con infección por VRS aumentaron, salvo en el periodo 2020-2021, en el que se objetivó una disminución atribuible a las medidas de aislamiento social impuestas durante la pandemia por COVID-19.

Nuestros resultados destacan el impacto de la infección por VRS en niños y personas mayores hospitalizados con asma, así como en pacientes con EPOC e IC, que presentan

mayor gravedad de la infección por VRS, mayor necesidad de ventilación mecánica e ingreso en UCI. Tanto en pacientes con EPOC como con IC, la presencia de infección por VRS durante el ingreso hospitalario se asoció con mayor mortalidad.

Estos resultados pueden ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo y a orientar decisiones clínicas para evitar el aumento del riesgo de hospitalización y mortalidad en estas poblaciones. De cara al futuro, se deberían evaluar estrategias para mejorar la vigilancia, la profilaxis y el manejo de la infección por VRS.

- **ABSTRACT:**

**RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH
CARDIORESPIRATORY DISEASES: TRENDS OVER TIME.**

Respiratory syncytial virus (RSV) infection is a frequent cause of hospital admission in Spain. The severity of RSV infection is primarily associated with infants, older adults, and individuals with comorbidities and/or immunosuppression. Cardiorespiratory diseases—such as asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and heart failure (HF)—often present infectious exacerbations, including those of viral etiology like RSV infection. This thesis aims to quantify the impact of RSV infection on these diseases. To this end, we analyzed RSV-related hospitalizations among patients with asthma, COPD, and HF over a period of time.

Objectives:

To describe temporal trends across the study periods in hospitalizations of patients with asthma, COPD, and HF who had RSV infection, and to analyze demographic, clinical, and therapeutic characteristics, as well as length of stay, costs, and in-hospital mortality.

In addition, to compare the characteristics and outcomes of these populations with matched subjects without RSV infection. Finally, to identify variables associated with higher in-hospital mortality both in the presence and in the absence of RSV infection.

Methods:

Observational, descriptive, retrospective study. Data were obtained from the Spanish National Hospital Discharge Database (CMBD) to identify patients with asthma aged 0–15 years and ≥ 65 years admitted to Spanish hospitals between 2016 and 2022, and patients ≥ 40 years with a diagnosis of COPD or HF admitted between 2018 and 2022. Matching was performed with patients without RSV infection who had a diagnosis of asthma, COPD, or HF in the same year of admission, and with the same sex and age.

Results:

Article 1: We identified 49,086 children and 471,947 older adults hospitalized with asthma, of whom 1,728 (3.52%) and 471,947 (0.51%), respectively, also had RSV infection. The proportion of patients with RSV increased over time among children with asthma (from 1.44% to 7.4%, $p < 0.001$) and among older adults (from 0.17% to 1.01%, $p < 0.001$). Among children with RSV infection, the presence of influenza (OR 3.65; 95% CI: 1.46–9.1) and pneumonia (OR 1.85; 95% CI: 1.02–3.55) increased the risk of an unfavorable prognosis. RSV presence was associated with greater severity in these patients, defined by the use of mechanical ventilation and/or admission to the intensive care unit (ICU) (OR 1.44; 95% CI: 1.11–1.86). In older asthmatic patients with RSV infection, advanced age, congestive heart failure, COVID-19, and pneumonia increased the risk of in-hospital mortality. However, RSV infection itself was not associated with in-hospital mortality (OR 0.88; 95% CI: 0.68–1.15) in these patients.

Article 2: Among individuals aged ≥ 40 years, 1,429,288 were identified with COPD, of whom 5,673 (0.4%) also had RSV infection. The number of hospitalizations for COPD with RSV infection increased over the study period. The proportion of RSV infection among patients hospitalized for COPD rose significantly over time, from 0.32% in 2018 to 0.65% in 2022 ($p < 0.001$). In-hospital mortality showed an upward trend over time, but differences were not significant (6.23% in 2018 vs. 6.79% in 2022). Compared with those without RSV infection, patients with COPD and RSV infection had higher use of mechanical ventilation—both invasive (3.44% vs. 1.34%, $p < 0.001$) and noninvasive (8.09% vs. 4.51%, $p < 0.001$)—as well as a higher proportion of ICU admissions (7.21% vs. 3.9%, $p < 0.001$). After multivariable adjustment, a significant increase in in-hospital mortality from 2018 to 2022 was observed in subjects with and without RSV infection. The presence of RSV infection was associated with higher mortality (OR 1.22; 95% CI: 1.01–1.46).

Article 3: Of 424,413 hospitalizations for HF, 0.47% (1,988) had RSV infection. HF hospitalizations with RSV increased over time, except for a decline in 2020–2021. ICU admissions and length of hospital stay decreased, but mortality and hospital costs remained unchanged. Patients with RSV had fewer comorbidities than those without RSV, yet experienced higher mortality, more frequent use of noninvasive ventilation, longer hospitalizations, and higher costs. Factors associated with higher mortality included older age, myocardial infarction, SARS-CoV-2 coinfection, and dependence on oxygen therapy during admission. RSV infection was independently associated with higher in-hospital mortality.

Conclusions:

Over the study period, hospitalizations of patients with asthma, COPD, and HF with RSV infection increased, except in 2020–2021, when a decrease was observed that is attributable to social distancing measures imposed during the COVID-19 pandemic.

Our results underscore the impact of RSV infection on children and older adults hospitalized with asthma, as well as on patients with COPD and HF, who exhibit greater RSV-related severity, increased need for mechanical ventilation, and higher rates of ICU admission. In both COPD and HF, the presence of RSV infection during hospitalization was associated with higher mortality.

These findings may help identify higher-risk patients and guide clinical decision-making to prevent increases in hospitalization and mortality risk in these populations. Looking ahead, strategies to improve surveillance, prophylaxis, and management of RSV infection should be evaluated.

