

**ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS  
CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN CLÍNICA  
DE LOS PACIENTES INGRESADOS POR  
INFECCIONES VIRALES RESPIRATORIAS  
(SARS-COV-2, GRIPE Y VRS) EN UN  
HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

TRABAJO FIN DE MÁSTER  
ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SALUD INTERNACIONAL  
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ, ELCHE  
Curso 2023-2024



**Autor:** Ana Segura Fábrega

**Tutor académico:** Jordi Usó Blasco

**Colaboradores:** Ignacio Pérez Catalán, Celia Roig Martí, Ximena Cano Beltrán, Sergio Fabra Juana, María Dolz Rubert, Claudia Tironi Martínez.

Servicio de Medicina Interna/ Unidad de Enfermedades Infecciosas

Hospital General Universitario de Castellón

## RESUMEN

**Introducción:** Durante las diferentes olas de la pandemia de la Covid-19, la incidencia de gripe y virus respiratorio sincitial (VRS) disminuyó, en parte, por las medidas de aislamiento. En 2022/2023, estos virus reaparecen en detrimento del SARS-CoV-2, por lo que surge la necesidad de evaluar cómo se comportan, actualmente, a nivel hospitalario. **Objetivo:** Comparar las características de los pacientes que ingresan en Medicina Interna del HGUCS por infección viral (SARS-CoV-2, VRS o Gripe) y analizar la evolución clínica (representada por la estancia hospitalaria, mortalidad por cualquier causa durante el ingreso y a los 90 días del ingreso y necesidad de reingreso a los 90 días del alta) en función de qué infección viral han presentado e investigar qué factores pueden influir en ella. **Material y métodos:** Estudio de cohortes retrospectivo en un hospital de tercer nivel entre el 1 de noviembre de 2023 y el 15 de marzo de 2024, en pacientes  $\geq 18$  años ingresados en MIN/UEI con infección respiratoria confirmada microbiológicamente por gripe, Covid-19 o VRS. Se excluyeron las coinfecciones por más de uno de los virus incluidos. **Resultados:** Se incluyeron 116 pacientes (56% mujeres; mediana de edad 86 años; 67,28% SARS-CoV-2, 53,36 % gripe A y 13,92 % VRS). Hubo mayor enolismo en gripe A y mayor PCR al ingreso, mortalidad durante el ingreso y a los 90 días del ingreso en el subgrupo de SARS-CoV-2. La mortalidad global durante el ingreso fue de 14,7%, a los 90 días de 28,4% y reingresaron 34 pacientes (29,3%) a los 90 días del alta. La insuficiencia renal crónica y la vacunación de SARS-CoV-2 se mostraron como factores protectores sobre la estancia hospitalaria, mientras que la sobreinfección bacteriana como factor de riesgo. La hipertensión arterial se mostró como factor protector sobre la mortalidad a los 90 días del ingreso, sin embargo, el uso de ventimask, la neoplasia sólida y la edad lo hicieron como factores de riesgo. En el reingreso a los 90 días del alta, la diabetes mellitus tipo 2, la neoplasia sólida y el índice de Charlson se mostraron como factores de riesgo. **Conclusiones:** Según los resultados, pese a que las características basales eran similares en los 3 virus, la mortalidad en el ingreso y a los 90 días de este fue mayor en los pacientes ingresados por SARS-CoV-2. Se identificaron varios factores de riesgo como la sobreinfección bacteriana, el uso de ventimask, la presencia de neoplasia sólida, la edad, la diabetes mellitus tipo 2 y el índice de Charlson. **Palabras clave:** SARS-CoV-2, Virus de la Influenza A, Virus Sincitial Respiratorio Humano, Evolución Clínica, Mortalidad, Hospitalización, Readmisión del paciente.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** During the different waves of the Covid-19 pandemic, the incidence of influenza and respiratory syncytial virus (RSV) decreased, in part, due to isolation measures. In 2022/2023, these viruses reappear to the detriment of SARS-CoV-2, so the need arises to evaluate how they currently behave at the hospital level. **Objective:** To compare the characteristics of patients admitted to HGUCS Internal Medicine for viral infection (SARS-CoV-2, RSV or Influenza) and to analyze the clinical evolution (represented by hospital stay, all-cause mortality during admission and 90 days after admission and need for readmission 90 days after discharge) according to which viral infection they have presented and to investigate which factors may influence it. **Methods:** Retrospective cohort study in a tertiary level hospital between November 1, 2023 and March 15, 2024, in patients  $\geq 18$  years admitted to MIN/UEI with microbiologically confirmed respiratory infection due to influenza, Covid-19 or RSV. Coinfections by more than one of the included viruses were excluded. **Results:** 116 patients were included (56% women; median age 86 years; 67.28% SARS-CoV-2, 53.36% influenza A and 13.92% RSV). There was higher enolism in influenza A and higher CRP at admission, mortality during admission and 90 days after admission in the SARS-CoV-2 subgroup. Overall mortality during admission was 14.7%, at 90 days 28.4% and 34 patients (29.3%) were readmitted 90 days after discharge. Chronic renal failure and SARS-CoV-2 vaccination were shown to be protective factors for hospital stay, while bacterial superinfection was shown to be a risk factor. Arterial hypertension was shown as a protective factor on mortality at 90 days after admission; however, ventimask use, solid neoplasm and age were shown as risk factors. On readmission 90 days after discharge, type 2 diabetes mellitus, solid neoplasia and Charlson index were shown as risk factors. **Conclusions:** According to the results, despite the fact that baseline characteristics were similar in the 3 viruses, mortality on admission and at 90 days after admission was higher in patients admitted for SARS-CoV-2. Several risk factors were identified such as bacterial superinfection, use of ventimask, presence of solid neoplasm, age, type 2 diabetes mellitus and Charlson index. **Keywords:** SARS-CoV-2, Influenza A virus, Respiratory Syncytial Virus, Human; Clinical Evolution, Mortality, Hospitalization, Patient Readmission

## **ABREVIATURAS**

MIN: Medicina Interna

UEI: Unidad de Enfermedades Infecciosas

HGUCS: Hospital General Universitario de Castellón

SPSS: Statistical Package for Social Sciences.

SVGE (Sistema de Vigilancia de la Gripe en España)

SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2).

VRS: Virus Respiratorio Sincitial

H0: Hipótesis nula

H1: Hipótesis alternativa

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

REDCap: Research Electronic Data Capture

SIP: Sistema de Información Poblacional

PCR-RT: Reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

HTA: hipertensión arterial

DM tipo 2: diabetes mellitus tipo 2

IMC: índice de masa corporal

VIH/SIDA: Virus de Inmunodeficiencia Humana /Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida.

qSOFA: Quick Sepsis related Organ Failure Assessment.

CURB 65: confusión, uremia, frecuencia respiratoria, presión arterial y edad  $\geq 65$  años

PCR: proteína C reactiva

PCT: procalcitonina

SDRA: Síndrome de distress respiratorio agudo

PaFiO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno (pO<sub>2</sub>) / fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>)

OAF: gafas nasales de alto flujo

VMNI: ventilación mecánica no invasiva

VMI: ventilación mecánica invasiva

IOT: intubación orotraqueal

CEIm: Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos.

OR: odds ratio

RIC: rango intercuartílico

DE: desviación estándar

EMA: Agencia Española del Medicamento

## **ÍNDICE**

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>6</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>7</b>
<b>HIPÓTESIS</b>	<b>7</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>9</b>
<b>DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	<b>9</b>
MÉTODO DE MUESTREO Y TAMAÑO MUESTRAL	9
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	10
CRONOGRAMA	12
MÉTODOS ESTADÍSTICOS	12
ASPECTOS ÉTICOS	13
<b>RESULTADOS</b>	<b>13</b>
ANÁLISIS DESCRIPTIVO	13
ANÁLISIS UNIVARIADO DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA MUESTRA TOTAL	16
ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA MUESTRA TOTAL	16
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>18</b>
<b>SESGOS Y LIMITACIONES</b>	<b>21</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>23</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>24</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>28</b>
ANEXO 1. DIAGRAMA DE FLUJO DE LA SELECCIÓN DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.	28
ANEXO 2. TABLAS ANÁLISIS DESCRIPTIVO MUESTRA GLOBAL Y ANÁLISIS POR SUBGRUPOS CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA.	28
ANEXO 3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE	34
ANEXO 4 . HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.	36

## INTRODUCCIÓN

La gripe estacional, causada por el virus influenza, ha sido históricamente la infección viral por excelencia durante la temporada invernal. Se conocen 3 variantes que afectan al ser humano siendo el tipo A y el tipo B.9 las más comunes (1). Según el SVGE (Sistema de Vigilancia de la Gripe en España), en el periodo comprendido entre 2019-2020, la tasa acumulada en España de casos de gripe hospitalizados fue de 59.9/100.000 habitantes, aproximadamente 27.657 hospitalizaciones por dicha causa (2).

Sin embargo, la puesta en escena del virus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), durante febrero y marzo de 2020, monopolizó por completo las infecciones respiratorias virales en los siguientes años hasta la actualidad, generando una emergencia sanitaria mundial que dio lugar a la conocida pandemia de la Covid-19. La Universidad de Medicina Johns Hopkins recopiló hasta octubre de 2023 el total de casos y muertes confirmadas a nivel mundial por la infección siendo 676.609.955 y 6.881.955, respectivamente (3).

Si bien la Covid-19 y la Gripe parecen acaparar todo el protagonismo, no hay que olvidar el virus respiratorio sincitial (VRS). Pese ser más prevalente en edad infantil, puede causar enfermedad en población adulta, sobre todo en presencia de comorbilidades o alteración de la inmunidad siendo responsable de aproximadamente 30 millones de infecciones de vías respiratorias inferiores y de en torno a 3 millones de hospitalizaciones anuales a nivel mundial (4).

Durante las diferentes olas de la pandemia de la Covid-19, la incidencia de gripe y VRS disminuyó, en parte, por las medidas de aislamiento que se llevaron a cabo. En 2022/2023, estos virus respiratorios reaparecen en pacientes hospitalizados (5), en detrimento del SARS-CoV-2 que, pese a permanecer en la actualidad, su incidencia y mortalidad han descendido. Diversos factores, como los cambios en las variantes o la mayor inmunidad derivada de la vacunación e infecciones previas, son probablemente los responsables de dicho descenso (6).

Hasta la fecha, existen en la literatura más artículos que comparan SARS-CoV-2 y Gripe con menor representación del VRS. *Ambrosch A et al*, realizaron un estudio retrospectivo y monocéntrico analizando Covid-19, VRS e Influenza A/B desde 2017 a 2020 mostrando una mayor estancia hospitalaria e ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en VRS respecto a Gripe, pero menor que en SARS-CoV-2 (7). En diciembre de 2023, un estudio llevado a cabo en un hospital alemán comparó las características y resultados de las 3 infecciones durante 2022-2023 y concluyó que la tasa de ingreso en UCI y la mortalidad fueron similares, aunque la infección por VRS presentó mayor morbilidad (5). Por el contrario, un estudio retrospectivo publicado en enero de 2024 aportó como resultados que la infección por SARS-CoV-2 presentó una mortalidad superior respecto a Gripe A y VRS, aunque con un descenso notable de las cifras con el transcurso de la pandemia (8). *Xie Y et al* afirmaron que en 2022-2023, la hospitalización por Covid-19 frente a Gripe estacional se asoció con un mayor riesgo de muerte, aunque los resultados deben evaluarse con cautela ya que el número de hospitalizaciones por Covid-19 fue mucho mayor (6).

## **JUSTIFICACIÓN**

Ante la reciente “triple epidemia”, nombre con el que se ha acuñado coloquialmente a la propagación durante este periodo invernal de los principales virus respiratorios comentados anteriormente, nos surge la necesidad de evaluar cómo ha afectado a nivel hospitalario en la población que atiende el Hospital General Universitario de Castellón (HGUCS). En este sentido, disponer de esta información puede ayudarnos en la práctica clínica diaria a conocer qué perfil de comorbilidades presentes en la población les hace susceptibles de contraer estas infecciones. Con ello, podrían establecerse protocolos de actuación tanto diagnósticos como terapéuticos para optimizar la atención de los pacientes, actuando de una manera más dirigida para conseguir modificar positivamente la evolución de estos.

## **HIPÓTESIS**

En primer lugar, el presente estudio tratará de describir las características/comorbilidades basales de los pacientes y realizará un análisis descriptivo tanto de variables diagnósticas, analíticas como terapéuticas de manera global además de, específicamente, con cada

infección respiratoria. Todo ello, con el objetivo de responder a una pregunta de investigación planteada previamente al establecimiento de la hipótesis, que sería la manifestada a continuación: ¿existen diferencias, tanto en el perfil de paciente como en la evolución clínica, según el tipo de infección respiratoria viral que presente (SARS-CoV-2, VRS o Gripe)?

Para poder dar respuesta a la pregunta planteada se llevará a cabo un contraste de hipótesis mediante el uso de pruebas estadísticas y con cálculos de intervalos de confianza al 95% estableciéndose como hipótesis nula del trabajo de investigación que no existen diferencias ( $H_0$ ). La hipótesis alternativa ( $H_1$ ) que se plantea, y que se intentará demostrar tras el análisis de los pacientes, será que las características basales y la evolución clínica de los pacientes ingresados en la planta de Medicina Interna están influenciadas según la infección viral que presenten y que, por tanto, si existen diferencias. Si el valor de  $p$  es  $< 0,05$  se rechazará  $H_0$  y se aceptará la hipótesis alternativa ( $H_1$ ) evitando incurrir en el error tipo I o  $\alpha$ . Si por el contrario  $p > 0,05$  se rechazará  $H_1$  y se aceptará  $H_0$ .

## **OBJETIVOS**

El objetivo principal del Trabajo de Final de Máster es:

- Comparar las características de los pacientes que ingresan desde el 1 de noviembre de 2023 al 15 de marzo de 2024 en el Servicio de Medicina Interna del HGUCS por infección viral (SARS-CoV-2, VRS o Gripe) y analizar la evolución clínica (representada por la estancia hospitalaria, mortalidad por cualquier causa durante el ingreso y a los 90 días del ingreso y necesidad de reingreso por cualquier causa a los 90 días del alta hospitalaria) de los grupos según qué infección viral han presentado.

Como objetivos secundarios:

- Estudiar la evolución clínica de la muestra general, es decir, de los pacientes ingresados por cualquiera de las tres infecciones virales respiratorias incluidas en el estudio e investigar qué factores pueden influir en ella.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohortes retrospectivo realizado en un hospital de tercer nivel (HGUCS), que atiende a una población de alrededor de 283.000 habitantes, realizado entre el 1 de noviembre de 2023 y el 15 de marzo de 2024.

La búsqueda de la información requerida para el análisis se realizó a través de la historia clínica electrónica de los pacientes utilizando el software *Orion Clinic* (Consejería de Salud Universal y Salud Pública, Comunidad Valenciana, España). Se creó una hoja de recogida de datos electrónica con las variables elegidas mediante REDcap (*Research Electronic Data Capture*), un software que permite capturar datos de manera electrónica en navegadores web. Para realizar una adecuada intervención se introdujo el conjunto de datos pertenecientes a cada paciente, previamente, en una hoja de datos anonimizada identificando numéricamente a cada uno de ellos. La numeración se realizó de manera consecutiva atendiendo al orden de ingreso desde el inicio del periodo al final del mismo (1, 2, 3...). Se creó otra hoja independiente de filiación donde se reflejó el Sistema de Información Poblacional (SIP), y el nombre completo con apellidos. Con todo ello, el investigador principal y los investigadores colaboradores, que han colaborado en la recogida de datos, volcaron las variables recogidas a una base de datos creada para su posterior análisis.

### MÉTODO DE MUESTREO Y TAMAÑO MUESTRAL

La muestra definitiva a estudio fue, finalmente, 116 pacientes con PCR positiva de SARS-CoV-2, Gripe o VRS / antígeno positivo de SARS-CoV-2 que requirieron ingreso en el Servicio de Medicina Interna/ Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Castellón (HGUCS) en el periodo comprendido entre el 1 de noviembre de 2023 y el 15 de marzo de 2024.

No se lleva a cabo el cálculo del tamaño muestral porque se ha estudiado a toda la población que ha requerido ingreso hospitalario durante el periodo mencionado.

El tipo de muestreo utilizado fue consecutivo, incluyendo a todos los pacientes ingresados por cualquiera de las tres infecciones virales en MIN /UEI desde el 1 de noviembre de 2023 al 15 de marzo de 2024.

### POBLACIÓN A ESTUDIO

Los pacientes incluidos fueron adultos  $\geq 18$  años ingresados en Medicina Interna con una infección respiratoria confirmada microbiológicamente, ya fuera Gripe, Covid-19 o VRS, durante el reciente periodo invernal (1 de noviembre 2023- 15 de marzo de 2024).

Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos de  $\geq 18$  años ingresados en Medicina Interna con Gripe, Covid-19 o VRS.
- Periodo de ingreso: (1 de noviembre 2023- 15 de marzo de 2024).
- Infección confirmada mediante una reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (PCR-RT) o, en su defecto, una prueba de antígeno para la infección por SARS-CoV-2.

Criterios de exclusión:

- Se excluyeron los pacientes que presentaban coinfección por más de uno de los virus incluidos en el estudio.

### DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Las variables medidas se dividieron en dos tipos. Por un lado, las variables dependientes: estancia hospitalaria (días), mortalidad por cualquier causa durante el ingreso y a los 90 días del ingreso hospitalario y reingreso a los 90 días del alta hospitalaria. Por otro lado, las variables independientes:

- Variables demográficas (edad, género).
- Variables relacionadas con los antecedentes médicos del paciente y hábitos tóxicos: tabaquismo, ex tabaquismo, enolismo, factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial (HTA), dislipemia y diabetes mellitus (DM) tipo 2, obesidad (definida como índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) y presencia de enfermedades médicas crónicas:
  - o Enfermedad neurodegenerativa crónica.

- Insuficiencia renal crónica.
  - Filtrado glomerular (mL/min).
  - Paciente en diálisis.
  - Cardiopatía crónica.
  - Neumopatía crónica.
  - Hepatopatía crónica.
  - Neoplasia sólida.
  - Neoplasia hematológica.
  - Enfermedad autoinmune/Inmunodeficiencia.
  - Inmunosupresión farmacológica.
  - VIH/SIDA.
- Índice de Charlson ajustado por edad.
  - En el caso del SARS-CoV-2 y de la gripe se especificará el estado vacunal de la población a estudio.
  - Presencia de consolidación en pruebas de imagen y, en el caso de haberla, si es unilateral o bilateral.
  - Sobreinfección bacteriana confirmada microbiológicamente con aislamientos microbiológicos en serología, antigenuria, cultivo de esputo, hemocultivos u otros.
  - Puntuación en las escalas de gravedad CURB65 (confusión, uremia, frecuencia respiratoria, presión arterial y edad  $\geq 65$  años y qSOFA (Quick Sepsis related Organ Failure Assessment).
  - Presencia o no de síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) y si es leve (PaFIO<sub>2</sub> (presión arterial de oxígeno (pO<sub>2</sub>) / fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>)) entre 200-300), moderado (PaFIO<sub>2</sub> entre 100-200) o grave (PaFIO<sub>2</sub> <100).
  - Variables analíticas al ingreso: (FiO<sub>2</sub>, PaFIO<sub>2</sub>, recuento absoluto de leucocitos (uL) y linfocitos (uL), proteína C reactiva (PCR) (mg/L) y procalcitonina (PCT) (ng/mL), ferritina (mcg/L) y fibrinógeno (mg/dL).
  - Necesidad de ingreso en UCI.
  - Variables relacionadas con el tratamiento (necesidad oxigenoterapia de bajo flujo, de oxigenoterapia de alto flujo [OAF], de Helmet, de ventilación mecánica no invasiva [VMNI] o invasiva [VMI] con intubación orotraqueal [IOT], corticoterapia sistémica, Oseltamivir en Gripe, Remdesivir o Nirmaltrelvir/ritonavir en Covid-19, antibioterapia empírica).

## CRONOGRAMA

El periodo de estudio es el comprendido entre el 1 de noviembre de 2023 y el 15 de marzo de 2024. Ha tenido lugar en el servicio de Medicina Interna/ Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Castellón. Se contó con la colaboración del servicio de Microbiología para obtener las PCRs positivas de los pacientes para las 3 infecciones respiratorias a estudio. Inicialmente se realizó una revisión sistemática de la literatura disponible tras haber planteado el problema a estudio. Posteriormente, se realizó una hoja de recogida de datos (Anexo 1) y el diseño de la base de datos. A continuación, el proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIm) del HGUCS. Finalmente se realizó la recogida de los datos como se ha explicado en apartados anteriores y el análisis de estos mediante el programa informático SPSS, detallándose en el siguiente apartado.

## MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Para realizar el análisis de los datos recopilados, se ha utilizado el programa informático SPSS *versión 29.0.2.0 (20)*. Inicialmente y para cumplir con el objetivo principal, se realizó un estudio descriptivo de la muestra. Previamente se estudió la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas se expresaron como medias (desviación estándar o “DE”) o medianas (rango intercuartílico o “RIC”) según siguieran o no una distribución normal respectivamente. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas. A continuación, se llevó a cabo un estudio comparativo de las diferentes variables a estudio en función del tipo de infección. Para ello, por una parte, se empleó la prueba de chi-cuadrado para las variables cualitativas. Por otra parte, para las variables cuantitativas se utilizaron la prueba de ANOVA y la de Kruskal-Wallis según siguieran o no una distribución normal respectivamente.

Posteriormente, y con tal de cumplir con el objetivo secundario, se investigó mediante un análisis univariado qué variables independientes podrían influir en las variables resultado en la muestra total, a través del cálculo de la odds ratio (OR) y los intervalos de confianza de 95% (IC 95%). Finalmente, se realizó un estudio multivariante, mediante regresión logística

binaria, incluyéndose en el modelo las variables independientes que mostraron asociación estadísticamente significativa en el estudio univariado y ajustándose por sexo y edad. Se consideró significación estadística un valor de p inferior a 0.05.

## ASPECTOS ÉTICOS

Respecto a las cuestiones éticas, el estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital General Universitario de Castellón, siguiendo las directrices de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Se ha preservado la confidencialidad de los pacientes y los datos han sido protegidos según el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 sobre la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de los mismos.

## **RESULTADOS**

### **ANÁLISIS DESCRIPTIVO**

#### Descripción de la muestra total del estudio

Durante el periodo de estudio, se obtuvieron 497 PCR's de SARS-CoV-2, Gripe o VRS / antígeno de SARS-CoV-2 positivas, solicitadas desde el Servicio de Urgencias o desde el Servicio de Medicina Interna/ Unidad de Enfermedades Infecciosas. De ellos, 139 pacientes requirieron ingreso en el Servicio de Medicina Interna /Unidad de Enfermedades Infecciosas. Se excluyeron 23 pacientes por presentar coinfección por 2 virus respiratorios, de manera que la muestra final fue de 116 pacientes. De los 116 pacientes, 58 fueron infecciones por SARS-CoV-2, 46 infecciones por Gripe A y 12 infecciones por virus respiratorio sincitial. En el *Anexo 1* puede observarse el diagrama de flujo.

La mediana de edad fue de 86 años (RIC 76-90), siendo el 56% mujeres. Las comorbilidades más frecuentes fueron HTA en 88 pacientes (75,9%) y dislipemia en 61 pacientes (52,6%). En cuanto a los hábitos tóxicos, 15 (12,9%) eran fumadores, 14 (12,1%) exfumadores y había 9 pacientes (7,8%) con enolismo activo. La presencia de otras comorbilidades se detalla en el *Anexo 2-Tabla 1*. No obstante, cabe destacar que 11 pacientes (9,5%) presentaban

inmunosupresión farmacológica, 10 (8.6%) tenían el diagnóstico activo de neoplasia sólida o enfermedad autoinmune, 3 (2,6%) neoplasia hematológica y 1(0,9%) paciente infección por VIH. Finalmente, la mediana del Índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad fue de 7 (RIC 5-8).

Respecto a la vacunación, de los 58 pacientes con infección por SARS-CoV-2, 32 pacientes (55,17%) estaban vacunados. De los 46 pacientes con infección por gripe, 26 pacientes (56,52%) estaban vacunados.

En 55 (47,4%) de los pacientes ingresados se describía afectación radiológica, siendo en 36 pacientes (65,45%) unilateral frente a 19 pacientes (34,54%) en los que era bilateral. La mediana de la puntuación obtenida al ingreso en la escala de gravedad CURB65 fue de 2 sobre 5 puntos (RIC, 2-3), mientras que para el qSOFA fue de 1 sobre 3 puntos (RIC 1-1). 12 (10,3%) pacientes presentaron sobreinfección bacteriana confirmada microbiológicamente durante el ingreso. Un paciente (0,9%) con serología y antigenuria positiva a la vez (*Streptococcus pneumoniae*). Tres pacientes (2,58%) presentaron antigenuria positiva (*Streptococcus pneumoniae* los 3) y tres pacientes diferentes (2,58%) hemocultivos positivos (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis* y el tercero *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* simultáneamente). Hubo cinco pacientes (4,31%) con aislamiento de microorganismos en cultivo de esputo (*Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, 2 *Staphylococcus aureus* y un *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina con un *Streptococcus pneumoniae simultáneamente*), uno de los cuales también presentaba antigenuria positiva para *Streptococcus pneumoniae*. Finalmente, en dos pacientes (1,72%), que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos, se aislaron microorganismos en el BAS (*Pseudomonas aeruginosa* resistente a meticilina y un *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina con un *Streptococcus agalactiae* simultáneamente).

49 pacientes (42,2%) presentaron un SDRA leve (PaFiO<sub>2</sub> entre 200-300), siendo solo en 6 (5,2%) severo (PaFiO<sub>2</sub> <100). La PaFiO<sub>2</sub> al ingreso (muestra de 105 pacientes por haber 11

perdidos al no disponer de gasometría) media fue de 293,79 (DE 74,19) y la mediana de FiO<sub>2</sub> máxima que precisaron a lo largo del ingreso fue de 21% (RIC 21-35).

Respecto a los parámetros analíticos, el valor medio de fibrinógeno al ingreso fue de 639,84 mg/dL (DE 171,09); la mediana de linfocitos al ingreso fue de 700/uL (RIC 500-1300); los leucocitos al ingreso presentaron una mediana de 9200/uL (RIC 6550-11975); la mediana de PCR al ingreso fue de 78,65 mg/L (RIC 38,62-173,41); la mediana de PCT al ingreso fue de 0,25 ng/mL (RIC 0,09-0,75); finalmente, la mediana de ferritina al ingreso obtuvo un valor de 334 mcg/L (RIC 214-590).

En cuanto al tratamiento, de los 58 pacientes infectados por SARS-CoV-2, 57 pacientes (98,3%) recibieron en su esquema terapéutico un antiviral. El oseltamivir fue pautaado en 46 pacientes, el 100% de los infectados por gripe. Paralelamente, en la muestra general, la antibioterapia empírica y la corticoterapia sistémica fueron prescritas en 100 pacientes (86,2%) y 75 pacientes (64,7%), respectivamente.

En cuanto a la necesidad de oxigenoterapia durante el ingreso, la mayoría de los pacientes (n=104; 89,7%) precisaron bajos flujos con gafas nasales. 35 pacientes (30,2%) requirieron mascarilla Ventimask y 9 (7,8%) mascarilla reservorio. El OAF fue utilizado en 6 pacientes (5,2%) con una media de días de 4,67 (DE 4,27) y la VMNI modo BIPAP/CPAP en 4 pacientes (3,4%) con una media 1,25 días (DE 0,50). De un total de 116 pacientes, únicamente 4 pacientes (3,4%) requirieron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos siendo la media de días de ingreso 15,25 días (DE 14,66) y solo 2 pacientes (1,7%) de los que ingresaron en UCI requirieron el uso de Helmet con una media de 7 días (DE 4,24) y VMI (IOT) con una media de 20 días (DE 24,04).

Finalmente, la mediana de estancia hospitalaria fue de 7 días (RIC 5-11,75). La mortalidad global por cualquier causa durante el ingreso fue del 14,7% (n=16), mientras que a los 90 días del ingreso hospitalario fue del 28,4% (n=33). 34 pacientes reingresaron a los 90 días del alta hospitalaria (29,3%).

### Análisis de las diferencias existentes según el tipo de infección viral respiratoria:

Se realizó un análisis comparativo por subgrupos según el tipo de infección vírica (SARS-CoV-2, gripe o VRS) (*Anexo 2-Tablas 1-6*). Se observaron las siguientes diferencias estadísticamente significativas entre grupos:

- Mayor enolismo en los pacientes con gripe A (n=7; 15,2%) frente a SARS-CoV-2 (n=2; 3,4%) y VRS (0 pacientes) (p=0.047).
- La mediana de PCR al ingreso fue significativamente mayor en los pacientes con SARS-CoV-2 (103,93 mg/L; RIC 43,40-213,25) que en los pacientes con gripe A (68,40 mg/L; RIC 43,88-170,75) o VRS (30,20; RIC 14,08-76,23) (p=0,018).
- El empleo de antivirales fue mayor en el grupo de SARS-CoV-2 (n=57; 98,3%) y gripe A (n=46; 100%) en comparación con el subgrupo de VRS (n=0) (p <0,001).
- La mortalidad por cualquier causa durante el ingreso fue significativamente mayor en el subgrupo de SARS-CoV-2 (n=13; 22,3%) comparado con el de gripe A (n=2; 4,3%) y VRS (n=2; 16,7%) (p=0.034).
- La mortalidad por cualquier causa a los 90 días del ingreso fue mayor en el subgrupo de SARS-CoV-2 (n=23; 39,7%) respecto al de gripe A (n=7; 15,2%) y al de VRS (n=3; 25%) (p=0,022).

### **ANÁLISIS UNIVARIADO DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA MUESTRA TOTAL**

Se llevó a cabo un análisis univariado que se detalla en las *tablas 1 y 2 del Anexo 3*, para el estudio de la asociación de las diferentes variables estudiadas con las variables resultado o dependientes (estancia hospitalaria, mortalidad por cualquier causa en el ingreso y a los 90 días del ingreso y reingreso hospitalario a los 90 días del alta hospitalaria).

### **ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA MUESTRA TOTAL**

Finalmente, se realizó un análisis multivariante, mediante regresión logística binaria, incluyéndose en el modelo aquellas variables que habían mostrado asociación estadísticamente significativa con las variables resultado en el estudio univariado. Además,



se ajustó por sexo y edad. Se detallan a continuación las asociaciones estadísticamente significativas observadas:

- La insuficiencia renal crónica (OR 0,343; IC 95% 0,125-0,946) (p=0,039) y la vacunación de SARS-CoV-2 (OR 0,323; IC 95% 0,123-0,852) (p=0,022) se mostraron como factores protectores sobre la estancia hospitalaria, mientras que la sobreinfección bacteriana se comportó como factor de riesgo (OR 5,621; IC 95% 1,336-23,662) (p=0,019).
- La hipertensión se mostró como factor protector (OR 0,153; IC 95% 0,038-0,616) (p=0,008) sobre la mortalidad a los 90 días del ingreso hospitalario. Sin embargo, el uso de ventimask como dispositivo de aporte de oxigenoterapia (OR 14,172; IC 95% 3,574-56,195) (p<0,001), la neoplasia de órgano sólido (OR 11,936; IC 95% 1,610-88,489) (p=0,015) y una mayor edad (OR 8,664; IC 95% 2,021-37,152) (p=0,004) se mostraron como factores de riesgo sobre la mortalidad a los 90 días del ingreso hospitalario.
- La DM tipo 2 (OR 4,737; IC 95% 1,701-13,191) (p=0,03), la neoplasia sólida (OR 8,255; IC95% 1,415-48,169) (p=0,019) y el índice de Charlson (OR 6,175; IC 95% 1,748-21,811) (p=0,005) se mostraron como factores de riesgo de reingreso a los 90 días del alta hospitalaria.

Ninguna de las variables obtuvo significación estadística en el análisis multivariante respecto a la variable resultado de mortalidad durante el ingreso.

<i>VARIABLES</i>	<b>ESTANCIA HOSPITALARIA</b>	
	OR (IC 95%)	p valor
<i>Insuficiencia renal crónica</i>	0,343 (0,125-0,946)	0,039
<i>Vacunación SARS-CoV-2</i>	0,323 (0,123-0,852)	0,022
<i>Sobreinfección bacteriana</i>	5,621 (1,336-23,662)	0,019

Tabla 1. Análisis multivariante de factores que influyen en la estancia hospitalaria.

VARIABLES	MORTALIDAD A LOS 90 DÍAS DEL INGRESO	
	OR (IC 95%)	p valor
<i>Edad (p75: 90 años)</i>	8,664 (2,021-37,152)	0,004
<i>Ventimask</i>	14,172 (3,574-56,195)	<0,001
<i>Neoplasia sólida</i>	11,936 (1,610-88,489)	0,015
<i>Hipertensión arterial</i>	0,153 (0,038-0,616)	0,008

Tabla 2. Análisis multivariante los factores que influyen en la mortalidad a los 90 días del ingreso.

VARIABLES	REINGRESO A LOS 90 DÍAS	
	OR (IC 95%)	p valor
<i>DM tipo 2</i>	4,737 (1,701-13,191)	0,030
<i>Neoplasia sólida</i>	8,255 (1,415-48,169)	0,019
<i>Índice de Charlson (p75: 8, 00 puntos)</i>	6,175 (1,748-21,811)	0,005

Tabla 3 .Análisis multivariante de las variables que influyen en el reingreso a los 90 días.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio de cohortes retrospectivo, nos propusimos estudiar las diferencias existentes tanto en cuanto a las características como a la evolución clínica de los pacientes según ingresaran por una infección viral por SARS-CoV-2, gripe o VRS. En este sentido, a destacar que, en la muestra total, la HTA y la dislipemia fueron las comorbilidades más frecuentes seguidas de DM tipo 2, insuficiencia renal crónica y cardiopatía crónica. En un estudio publicado en 2023 llevado a cabo por *Alonso Bilbao et al*, HTA y DM también fueron las comorbilidades más frecuentes entre los pacientes infectados por SARS-CoV-2 (9). En general, los grupos fueron homogéneos para prácticamente todas las variables clínico-epidemiológicas a excepción de una mayor frecuencia de enolismo activo en el grupo de pacientes con gripe A y un nivel más elevado de PCR al ingreso en los infectados por SARS-

CoV-2. Aunque desconocemos la significación clínica de la primera diferencia, los niveles altos del reactante de fase aguda PCR en el COVID-19 muy probablemente guarden relación con el importante estado proinflamatorio, e incluso en ocasiones la llamada “tormenta de citoquinas”, que se ha relacionado con la infección aguda por SARS-CoV-2 (10, 11).

En cuanto a la evolución clínica de los pacientes en función del virus en cuestión, la mortalidad por cualquier causa durante el ingreso y a los 90 días del ingreso fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con infección por SARS-CoV-2. Este dato es concordante con otro estudio en el que la infección por SARS-CoV-2 presentó una mortalidad superior respecto a Gripe A y VRS (8). En cambio, no se encontraron diferencias significativas entre los 3 grupos en cuanto a estancia hospitalaria ni tampoco en el porcentaje de reingresos a los 90 días del alta hospitalaria. No obstante, las variantes actuales del SARS-CoV-2 no son tan letales como al inicio de la pandemia y su mortalidad ha descendido progresivamente tras la primera ola (5, 6, 12). Por tanto, es posible que estemos asistiendo a una “gripalización” de esta infección. *Ambrosch A et al* (7) expusieron en su estudio que las infecciones por VRS presentaron mayor estancia hospitalaria y un estudio en un hospital alemán que la morbilidad fue mayor en VRS pese a que la tasa de ingreso en UCI y la mortalidad fueron similares respecto a las demás infecciones respiratorias (5). En una cohorte de EEUU, la infección por VRS fue similar en gravedad a la de SARS-CoV-2 en pacientes vacunados pero más grave en los no vacunados (13).

Estudiar la evolución clínica de la muestra total, independientemente del virus causante de la infección, y los factores que influían en ella fueron los objetivos secundarios del estudio. Cabe destacar que alrededor de 1 de cada 7 pacientes falleció durante el ingreso, casi 1 de cada 3 lo hizo en los primeros 90 días tras el ingreso hospitalario y también prácticamente 1 de cada 3 tuvo un reingreso hospitalario en los 90 días posteriores al alta hospitalaria. Aunque estas cifras son alarmantes, hay que tener en cuenta que la población estudiada era de edad avanzada y con comorbilidad importante. En el estudio de *Xie et al*, hubo un 5,97% de mortalidad a los 30 días del ingreso en Covid-19 y un 3,75% para gripe, asociándose el ingreso por Covid-19 con un mayor riesgo de muerte (6). *Boon et al*, concluyen que la

mortalidad tras una infección por SARS-CoV-2 fue superior pero la diferencia con otros virus se hizo menos marcada con el tiempo (8).

Tras un análisis multivariante, la vacunación de SARS-CoV-2 se mostró como factor protector en la estancia hospitalaria, hecho que apoya la eficacia de la vacunación. Otros estudios concluyen que, además, la vacunación antigripal también reduce la tasa de ingresos y la mortalidad de los pacientes ingresados con SARS-CoV-2 (9). Pese a ello, destaca la moderada adherencia a la vacunación (vacunación de SARS-CoV-2 un 61,2% y de gripe un 62,1%) de la muestra global aún tratándose de pacientes con edad avanzada y comorbilidades. *Rodríguez Borregan et al*, concluyeron en su estudio que los pacientes vacunados presentaban menor tasa de SDRA grave y menor necesidad de ventilación mecánica (VM) (14). En cambio, la sobreinfección bacteriana se mostró como factor de riesgo para una mayor estancia hospitalaria. Además, hay que tener en cuenta que la coinfección bacteriana es frecuente en la infección por SARS-CoV-2 y aumenta el riesgo de muerte (15).

En cuanto a la mortalidad a los 90 días del ingreso, la edad se mostró como factor de riesgo. En un estudio realizado en la Comunidad de Madrid en el que se analizaron los factores asociados a la mortalidad por SARS-CoV-2 (12), también obtuvieron resultados similares. Del mismo modo, el índice de Charlson se mostró como factor de riesgo de reingreso a los 90 días del alta hospitalaria. Estos resultados muestran que la evolución clínica de estos pacientes puede verse comprometida en un perfil de población más comórbida y de edad avanzada.

Por otra parte, la presencia de neoplasia sólida se mostró como factor de riesgo tanto en la mortalidad a los 90 días del ingreso como en el reingreso a los 90 días del alta hospitalaria. En el estudio de *Alonso Bilbao et al*, el cáncer fue factor pronóstico independiente de mortalidad (9).

Finalmente, el uso de ventimask se mostró como factor de riesgo en la mortalidad a los 90 días del ingreso. Como interpretación a este resultado, aquellos pacientes que precisaron

oxigenoterapia presentaban un cierto grado de distress respiratorio y que, por tanto, era esperable que la evolución fuera más tórpida.

Hubo variables significativas en el análisis multivariante que se mostraron como factores protectores como la HTA en la mortalidad a los 90 días o la insuficiencia renal en la estancia hospitalaria. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela ya que estamos ante una muestra de pacientes muy reducida para sacar conclusiones extrapolables a la población general. No se pudo establecer conclusiones acerca de la estancia en UCI, ya que únicamente 4 pacientes de la muestra total requirieron ingreso en dicho servicio.

Por tanto, los resultados obtenidos en el estudio apoyan muchas premisas ya establecidas por estudios previos y los resultados discordantes podrían explicarse, principalmente, por el reducido tamaño muestral. En la literatura aparecen con mayor frecuencia artículos que comparan dos de las tres infecciones entre ellas, por lo que este estudio podría ser interesante en cuanto a que ofrece una visión global y conjunta de las tres infecciones.

Mirando al futuro, la introducción de la vacuna del VRS, que ha sido aprobada recientemente por la Agencia Europea de Medicamento (EMA) para su comercialización en la Unión Europea, podría contribuir positivamente a reducir las infecciones por VRS y la gravedad de estas (16, 17).

## **SESGOS Y LIMITACIONES**

En cuanto a los sesgos podría darse el sesgo de selección en pacientes que hayan estado ingresados por dicha causa pero no estén bien registrados electrónicamente y no se tengan en cuenta. De manera adicional, al recoger los datos de la historia clínica electrónica, puede haber datos del paciente que no estén registrados e incurrir así en un sesgo de información dentro del cual puede darse el sesgo de verificación si clasificamos de manera diferente a un sujeto o lo descartamos cuando da negativo en una prueba inicial (dar negativo en el antígeno podría suponer no tener en cuenta al paciente, pero no sabemos si con la PCR sería negativo o no). Para disminuir el sesgo de selección, se utilizaron los registros de las pruebas

microbiológicas de PCR o antígeno positivas obtenidas por el Servicio de Microbiología. Para disminuir el sesgo de información o clasificación deberíamos en un futuro realizar un estudio prospectivo.

La principal limitación del estudio fue la escasa muestra de la que disponíamos y, dentro de esta, la diferencia de representación de un tipo de infección viral respecto a otro en detrimento del VRS (n=12). Todos aquellos resultados de los diferentes estudios en relación con el VRS fueron difícilmente extrapolables a nuestro estudio.

Por otro lado, los pacientes de la muestra eran, en su mayoría, pacientes con edad avanzada y con comorbilidad, hecho que pudo haber alterado los resultados magnificando la mortalidad durante el ingreso y a los 90 días de este a favor de la infección por SARS-CoV-2, sin olvidar que también era la infección más representada en el estudio. Además, la presencia de cualquier otro tipo de infección durante el ingreso, también pudo haber actuado como factor confusor en la mortalidad, contribuyendo a aumentar la mortalidad de los pacientes.

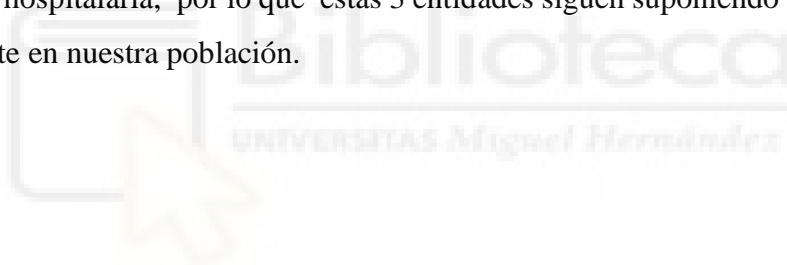
Otra de las limitaciones sería que no estuvieron adecuadamente representados en la muestra los pacientes con enfermedad pulmonar crónica, ya que no ingresaron en el servicio de MIN/UEI sino que lo hicieron en Neumología y no se incluyeron en el estudio por dicho motivo.

Por último, cabe destacar que el estudio se ha realizado en un hospital terciario que abarca una población de 283.000 habitantes y puede que las características de la población sean diferentes respecto al resto de la población, por lo que podría limitar la generalización de los datos, es decir la validez externa. En el futuro, para mejorar el estudio se podría aumentar el tamaño muestral para aumentar la precisión comparando los datos que se obtengan de cohortes prospectivas para poder obtener modelos multivariantes predictivos.

## CONCLUSIONES

Según los resultados obtenidos en el estudio, pese a que las características de la población afectada por los 3 virus respiratorios fue bastante homogénea, los pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 presentaron una mayor mortalidad durante el ingreso y a los 90 días de este. Probablemente, estos hallazgos se expliquen por la mayor representación de SARS-CoV-2 en la muestra y por la edad avanzada y comorbilidad de los pacientes.

Diversos factores incluidos en el estudio se establecieron como factores de riesgo, influyendo en la evolución clínica de los pacientes de la muestra global: sobreinfección bacteriana, uso de ventimask, presencia de neoplasia sólida, edad, diabetes mellitus tipo 2 e índice de Charlson. Como conclusión, pese a que los pacientes del subgrupo de SARS-CoV-2 tendieron a una peor evolución clínica; se mantuvieron elevadas en la muestra total del estudio la mortalidad tanto en el ingreso como a los 90 días del ingreso y los reingresos a los 90 días del alta hospitalaria, por lo que estas 3 entidades siguen suponiendo un problema de salud importante en nuestra población.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Czubak J, Stolarczyk K, Orzeł A, Frączek M, Zatoński T. Comparison of the clinical differences between COVID-19, SARS, influenza, and the common cold: A systematic literature review. *Adv Clin Exp Med*. 2021 Jan; 30(1): 109-114. doi: 10.17219/acem/129573. PMID: 33529514
2. Delgado-Sanz C, Oliva J, Mazagatos C, Larrauri A, Centro Nacional Epidemiología CI. Informe de Vigilancia de la Gripe en España Temporada 2019-2020 (Desde la semana 40/2019 hasta la semana 20/2020). Inst Salud Carlos III [Internet]. 2020;2020:1-35.
3. COVID-19 map. (s/f). Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Recuperado de <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
4. Colosia A, Costello J, McQuarrie K, Kato K, Bertzos K. Systematic literature review of the signs and symptoms of respiratory syncytial virus. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023 Feb 5;17(2):e13100. doi: 10.1111/irv.13100. PMID: 36824394; PMCID: PMC9899685.
5. Quarg C, Jörres RA, Engelhardt S, Alter P, Budweiser S. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for infection with influenza, SARS-CoV-2 or respiratory syncytial virus in the season 2022/2023 in a large German primary care centre. *Eur J Med Res*. 2023 Dec 6;28(1):568. doi: 10.1186/s40001-023-01482-z. PMID: 38053110; PMCID: PMC10699044.
6. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Risk of Death in Patients Hospitalized for COVID-19 vs Seasonal Influenza in Fall-Winter 2022-2023. *JAMA*. 2023 May 16;329(19):1697-1699. doi: 10.1001/jama.2023.5348. PMID: 37022720; PMCID: PMC10080400.
7. Ambrosch A, Lubber D, Klawonn F, Kabesch M. Focusing on severe infections with the respiratory syncytial virus (RSV) in adults: Risk factors, symptomatology and clinical course compared to influenza A / B and the original SARS-CoV-2 strain. *J Clin Virol*. 2023 Apr;161:105399. doi: 10.1016/j.jcv.2023.105399. Epub 2023 Feb 14. Erratum in: *J Clin Virol*. 2023 Apr 12;:105443. PMID: 36863135; PMCID: PMC9927795.
8. Boon H, Meinders AJ, van Hannen EJ, Tersmette M, Schaftenaar E. Comparative analysis of mortality in patients admitted with an infection with influenza A/B virus,



- respiratory syncytial virus, rhinovirus, metapneumovirus or SARS-CoV-2. *Influenza Other Respir Viruses*. 2024 Jan 18;18(1):e13237. doi: 10.1111/irv.13237. PMID: 38249443; PMCID: PMC10796251.
9. Alonso Bilbao JL, de Arriba Fernández A, Espiñeira Francés A, Cabeza Mora A, Gutiérrez Pérez A, Díaz Barreiros MA. Estudio epidemiológico sobre el impacto de la vacunación antigripal en la evolución clínica de pacientes con COVID-19 y la coinfección por ambos virus en Gran Canaria, España [Epidemiological study on the impact of influenza vaccination on the clinical course of patients with COVID-19 and co-infection by both viruses in Gran Canaria, Spain]. *Rev Esp Quimioter*. 2023 Apr;36(2):180-186. Spanish. doi: 10.37201/req/102.2022. Epub 2023 Jan 27. PMID: 36709415; PMCID: PMC10066906.
  10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 30; PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.
  11. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32192578; PMCID: PMC7270045.).
  12. Mostaza JM, Salinero-Fort MA, Cardenas-Valladolid J, Rodríguez-Artalejo F, Díaz-Almirón M, Vich-Pérez P, San Andrés-Rebollo FJ, Vicente I, Lahoz C. Factores asociados con la mortalidad por SARS-CoV-2 en la población mayor de 75 años de la Comunidad de Madrid [Factors associated with mortality due to SARS-CoV-2 in the population over 75 years of age in the Community of Madrid]. *Rev Clin Esp*. 2022 Oct;222(8):468-478. Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2022.06.002. Epub 2022 Jun 14. PMID: 35720162; PMCID: PMC9193184.
  13. Surie D, Yuengling KA, DeCuir J, Zhu Y, Lauring AS, Gaglani M, Ghamande S, Peltan ID, Brown SM, Ginde AA, Martinez A, Mohr NM, Gibbs KW, Hager DN, Ali

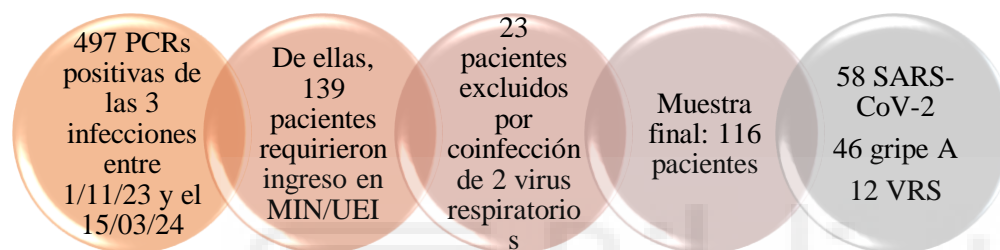
- H, Prekker ME, Gong MN, Mohamed A, Johnson NJ, Srinivasan V, Steingrub JS, Leis AM, Khan A, Hough CL, Bender WS, Duggal A, Bendall EE, Wilson JG, Qadir N, Chang SY, Mallow C, Kwon JH, Exline MC, Shapiro NI, Columbus C, Vaughn IA, Ramesh M, Mosier JM, Safdar B, Casey JD, Talbot HK, Rice TW, Halasa N, Chappell JD, Grijalva CG, Baughman A, Womack KN, Swan SA, Johnson CA, Lwin CT, Lewis NM, Ellington S, McMorrow ML, Martin ET, Self WH; Investigating Respiratory Viruses in the Acutely Ill (IVY) Network. Severity of Respiratory Syncytial Virus vs COVID-19 and Influenza Among Hospitalized US Adults. *JAMA Netw Open*. 2024 Apr 1;7(4):e244954. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.4954. PMID: 38573635; PMCID: PMC11192181.
14. Rodríguez-Borregán JC, Cuenca-Fito E, Peñasco Y, Huertas Marín C, Dierssen-Soto T, Fernández A, Ferrero-Franco R, González-Castro A. Retrospective study of the effect of vaccination against SARS-CoV-2 in seriously ill patients admitted to an intensive care unit. *Med Clin (Barc)*. 2023 Sep 8;161(5):199-204. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2023.04.022. Epub 2023 May 9. PMID: 37244858; PMCID: PMC10167265.
15. Vidal-Cortés P, Nieto Del Olmo J, Tizón Varela AI, Seoane Fernández E, Eiras Abalde F, Blanco Chapela J, Larrañaga Sigwald L, Suárez Fernández DE, Fernández Ugidos P, Del Río Carbajo L. Coinfección bacteriana en el paciente COVID-19 crítico: incidencia, impacto y necesidad de tratamiento antibiótico [Bacterial coinfection in the critically-ill COVID-19 patient: incidence, impact and need for antimicrobial therapy]. *Rev Esp Quimioter*. 2023 Dec;36(6):612-620. Spanish. doi: 10.37201/req/060.2023. Epub 2023 Sep 25. PMID: 37743661; PMCID: PMC10710676.
16. Zeng B, Liu X, Yang Q, Wang J, Ren Q, Sun F. Efficacy and safety of vaccines to prevent respiratory syncytial virus infection in infants and older adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2024 Sep;146:107118. doi: 10.1016/j.ijid.2024.107118. Epub 2024 Jun 13. PMID: 38878994.

17. Gennattasio A. Adjuvanted Vaccine to Prevent Respiratory Syncytial Virus in Adults Ages 60 Years and Older. *Nurs Womens Health*. 2024 Jun;28(3):242-246. doi: 10.1016/j.nwh.2024.01.005. Epub 2024 May 1. PMID: 38702040.



## ANEXOS

### ANEXO 1. Diagrama de flujo de la selección de los pacientes del estudio.



### ANEXO 2. Tablas análisis descriptivo muestra global y análisis por subgrupos con significación estadística.

<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS</b>	<b>Muestra general n=116</b>	<b>SARS-CoV-2 n=58</b>	<b>GRIPPE A n=46</b>	<b>VRS n=12</b>	<b>Valor p</b>
<b>Género: n (%)</b>					
<b>Femenino</b>	65 (56,0)	28 (48,3)	29 (63,0)	8 (66,7)	0,236*
<b>Masculino</b>	51 (44,0)	30 (51,7)	17 (37,0)	4 (33,3)	
<b>Edad (años): mediana (RIC)</b>	86,00 (76,00-90,00)	84,00 (75,75-90,00)	86,00 (72,00-90,00)	87,00 (81,25-89,75)	0,789**

Tabla 1. Variables demográficas. \*Prueba no paramétrica chi-cuadrado. \*\* Prueba no paramétrica Kruskal-Wallis.

Abreviaturas: SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), VRS: Virus Respiratorio Sincitial, RIC: rango intercuartílico.

<b>VARIABLES CLÍNICAS: n (%)</b>	<b>Muestra general n=116</b>	<b>SARS-CoV-2 n=58</b>	<b>GRIPE A n=46</b>	<b>VRS n=12</b>	<b>Valor p</b>
<i>Tabaquismo</i>					
<i>Ex tabaquismo</i>	15 (12,9)	8 (13,8)	7 (15,2)	-	0,362*
<i>Enolismo</i>	14 (12,1)	8 (13,8)	6 (13,0)	-	0,396*
<i>Dislipemia</i>	9 (7,8)	2 (3,4)	7 (15,2)	-	0,048*
<i>Obesidad (IMC&gt;=30)</i>	61 (52,6)	29 (50,0)	25 (54,3)	7 (58,3)	0,830*
<i>HTA</i>	27 (23,3)	16 (27,6)	8 (17,4)	3 (25,0)	0,469*
<i>Diabetes mellitus tipo 2</i>	88 (75,9)	41 (70,7)	37 (80,4)	10 (83,3)	0,419*
<i>Enfermedad neurodegenerativa crónica</i>	53 (45,7)	28 (48,3)	20 (43,5)	5 (41,7)	0,850*
<i>Insuficiencia renal crónica</i>	33 (28,4)	13 (22,4)	15 (32,6)	5 (41,7)	0,292*
<i>Filtrado glomerular: media (DE)</i>	54 (46,6)	27 (46,6)	21 (45,7)	6 (50,0)	0,964*
<i>Paciente en diálisis</i>	60,11 (23,11)	59,60 (23,55)	63,02 (22,55)	51,47 (22,69)	0,299***
<i>Cardiopatía crónica</i>	3 (2,6)	2 (3,4)	-	1 (8,3)	0,227*
<i>Neumopatía crónica</i>	59 (50,9)	25 (43,1)	25 (54,3)	9 (75,0)	0,110*
<i>Hepatopatía crónica</i>	27 (23,3)	16 (27,6)	11 (23,9)	-	0,119*
<i>Neoplasia sólida</i>	5 (4,3)	1 (1,7)	4 (8,7)	-	0,163*
<i>Neoplasia hematológica</i>	10 (8,6)	5 (8,6)	2 (4,3)	3 (25,0)	0,076*
<i>Enfermedad autoinmune/Inmunodeficiencia</i>	3 (2,6)	2 (3,4)	1 (2,2)	-	0,771*
<i>Inmunosupresión farmacológica</i>	10 (8,6)	6 (10,3)	4 (8,7)	-	0,509*
<i>VIH/SIDA</i>	11 (9,5)	8 (13,8)	3 (6,5)	-	0,225*
	1 (0,9)	-	1 (2,2)	-	0,464*
<b>ÍNDICE DE CHARLSON: mediana (RIC)</b>	7,00 (5,00-8,00)	6,50 (5,00-8,00)	6,50 (5,00-8,00)	7,00 (5,25-8,50)	0,713**
<b>VACUNACIÓN: n (%)</b>					
<i>Vacunación Sars-Cov-2</i>	71 (61,2)	32 (55,2)	29 (63,0)	10 (83,3)	0,180*
<i>Vacunación Gripe</i>	72 (62,1)	35 (60,3)	26 (56,5)	11 (91,7)	0,077*

Tabla 2. Variables clínicas. \*Prueba no paramétrica chi-cuadrado. \*\*Prueba no paramétrica Kruskal-Wallis. \*\*\* Prueba paramétrica ANOVA. Abreviaturas: SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), VRS: Virus Respiratorio Sincitial, HTA: hipertensión arterial, DM tipo 2: diabetes mellitus tipo 2, IMC: índice de masa corporal, VIH/SIDA: Virus de Inmunodeficiencia Humana /Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida, RIC: rango intercuartílico, DE: desviación estándar.

<b>PRUEBAS COMPLEMENTARIAS: n (%)</b>	<b>Muestra general n=116</b>	<b>SARS-CoV-2 n=58</b>	<b>GRIPE A n=46</b>	<b>VRS n=12</b>	<b>Valor p*</b>
<b>CONSOLIDACIÓN: n (%)</b>	55 (47,4)	32 (55,2)	16 (34,8)	7 (58,3)	0,086
<i>Consolidación Unilateral</i>	36 (65,45)	20 (62,5)	12 (75,0)	4 (57,14)	0,215
<i>Consolidación Bilateral</i>	19 (34,54)	12 (37,5)	4 (25,0)	3 (42,85)	0,224
<b>SOBRE INFECCIÓN BACTERIANA</b>	12 (10,3)	7 (12,1)	5 (10,9)	-	0,453
<b>Serología positiva</b>	1 (0,9)	1 (1,7)	-	-	0,604
<i>Neumococo</i>		1 (1,7)	-	-	
<i>Legionella</i>		-	-	-	
<i>Chlamydothila</i>		-	-	-	
<b>Antigenuria positiva</b>	3 (2,58)	1 (1,7)	2 (4,3)	-	0,590
<i>Neumococo</i>		1 (1,7)	2 (4,3)	-	
<i>Legionella</i>		-	-	-	
<b>Cultivo de esputo positivo</b>	5 (4,31)	2 (3,4)	3 (6,5)	-	0,551
<i>MO aislado</i>		<i>SARM + S.pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i>	<i>K. pneumoniae</i> <i>S.aureus</i> <i>S.aureus</i>	-	
<b>Hemocultivos positivos</b>	3 (2,58)	3 (5,2)	-	-	0,214
<i>MO aislado</i>		<i>S.epidermidis</i> <i>S.pneumoniae</i> <i>K.pneumoniae + E.coli</i>	-	-	
<b>Otros</b>	2 (1,72)	<i>BAS. P. Aeruginosa</i> <i>resistente a meticilina</i>	<i>BAS. SAMS + S.agalactiae</i>	-	

Tabla 3. Pruebas complementarias. \*Prueba no paramétrica chi-cuadrado.

Abreviaturas: SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), VRS: Virus Respiratorio Sincitial,, MO: microorganismo.

<b>ESTANCIA VARIABLES RELACIONADAS CON GRAVEDAD VARIABLES DEPENDIENTES</b>	<b>Muestra general n=116</b>	<b>SARS-CoV-2 n=58</b>	<b>GRUPE A n=46</b>	<b>VRS n=12</b>	<b>Valor p</b>
<b>ESTANCIA HOSPITALARIA: mediana (RIC)</b>	7,00 (5,00-11,75)	9,00 (5,00-13,00)	7,50 (5,00-11,00)	5,50 (3,50-6,75)	0,108**
<b>ESCALAS:</b>					
<b>CURB 65: mediana (RIC)</b>	2,00 (2,00-3,00)	2,00 (2,00-3,00)	2,00 (2,00-3,00)	2,00 (2,00-3,00)	0,675**
<b>qSOFA: mediana (RIC)</b>	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	0,858**
<b>SDRA: n (%)</b>					
<b>No</b>	44 (37,9)	24 (41,4)	15 (32,6)	5 (41,7)	0,145*
<b>Leve (PaFiO2 200-300)</b>	49 (42,2)	19 (32,8)	25 (54,3)	5 (41,7)	
<b>Moderado (PaFiO2 100-200)</b>	17 (14,7)	9 (15,5)	6 (13)	2 (16,7)	
<b>Grave (PaFiO2 &lt; 100)</b>	6 (5,2)	6 (10,3)	-	-	
<b>INGRESO en UCI: n (%)</b>	4 (3,4)	2 (3,4)	2 (4,3)	-	0,763*
<b>Días de ingreso en UCI: media (DE)</b>	15,25 (14,66)	24,00 (18,38)	6,50 (0,71)	-	0,311***
<b>MORTALIDAD durante el ingreso: n (%)</b>	17 (14,7)	13 (22,3)	2 (4,3)	2 (16,7)	0,034*
<b>MORTALIDAD a los 90 días del ingreso: n (%)</b>	33(28,4)	23 (39,7)	7 (15,2)	3 (25)	0,022*
<b>REINGRESO a los 90 días: n (%)</b>	34 (29,3)	16 (27,6)	14 (30,4)	4 (33,3)	0,903*

Tabla 4. Estancia hospitalaria, variables relacionadas con gravedad y variables dependientes. \*Prueba no paramétrica chi-cuadrado. \*\*Prueba no paramétrica Kruskal-Wallis. \*\*\* Prueba paramétrica ANOVA.

Abreviaturas: SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), VRS: Virus Respiratorio Sincitial, RIC: rango intercuartílico, DE: desviación estándar, qSOFA: Quick Sepsis related Organ Failure Assessment, CURB 65: confusión, uremia, frecuencia respiratoria, presión arterial y edad  $\geq 65$  años, SDRA: Síndrome de distress respiratorio agudo, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

<b>VARIABLES ANALÍTICAS</b>	<b>Muestra general n=116</b>	<b>SARS-CoV-2 n=58</b>	<b>GRIPE A n=46</b>	<b>VRS n=12</b>	<b>Valor p</b>
<b>AL INGRESO:</b>					
<i>PaFiO2 % al ingreso: media (DE)</i>	293,79 (74,19)	294,43 (88,48)	292,18 (61,90)	297,08 (53,57)	0,977***
<i>FiO2 % al ingreso: mediana (RIC)</i>	21,00 (21,00-26,00)	21,00 (21,00-26,00)	21,00 (21,00-24,00)	21,00 (21,00-27,50)	0,856**
<i>Linfocitos (μL) al ingreso: mediana (RIC)</i>	700,00 (500,00-1300,00)	800,00 (475,00-1400,00)	800,00 (600,00-1325,00)	700,00 (425,00-950,00)	0,581**
<i>Leucocitos (μL) al ingreso: mediana (RIC)</i>	9200,00 (6500,00- 11975,00)	9150,00 (5800,00-13475,00)	9100,00 (7400,00-11025,00)	10050,00 (5900,00- 13275,00)	0,913**
<i>PCR (mg/L) al ingreso : mediana (RIC)</i>	78,65 (38,63-173,41)	103,93 (43,40-213,25)	68,40 (43,88-170,75)	30,20 (14,08-76,23)	0,018**
<i>PCT (ng/mL) al ingreso: mediana (RIC)</i>	0,25 (0,09-0,75)	0,29 (0,1-0,65)	0,19 (0,10-1,01)	0,14 (0,08-1,12)	0,844**
<i>Ferritina (mcg/L) al ingreso: mediana (RIC)</i>	334,00 (214,00-590,00)	341,00 (203,50-566,25)	341,00 (256,00-876,00)	285,00 (80,00-950,50)	0,750**
<i>Fibrinógeno(mg/dL) al ingreso: media (DE)</i>	639,83 (171,09)	662,74 (191,76)	629,48 (145,10)	568,83 (143,65)	0,195***
<b>VALORES MÁXIMOS/MÍNIMOS:</b>					
<i>PaFiO2 % mínima: mediana (RIC)</i>	286,00 (222,50-322,00)	275,00 (182,00-322,00)	295,00 (252,00-317,00)	305,00 (258,25-341,75)	0,251**
<i>FiO2 %máxima : mediana (RIC)</i>	24,00 (21,00-35,00)	28,00 (28,00-36,00)	21,00 (21,00 -32,00)	24,00 (21,00-31,00)	0,136**
<i>Linfocitos (μL) mínimos: mediana (RIC)</i>	700,00 (400,00-975,00)	700,00 (400,00-900,00)	700,00 (400,00-1100,00)	550,00 (400,00-800,00)	0,490**
<i>Leucocitos (μL) máximos: mediana (RIC)</i>	10900,00 (8700,00-14050,00)	11450,00 (8250,00-16000,00)	10700,00 (8775,00-12150,00)	12500,00 (8450,00- 13675,00)	0,557**
<i>PCR (mg/L) máxima: mediana (RIC)</i>	120,00 (56,23-216,00)	147,00 (70,25-242,10)	96,96 (56,03-208,50)	88,45 (38,45-128,50)	0,067**
<i>PCT (ng/mL) máxima: mediana (RIC)</i>	0,29 (0,10-1,12)	0,31 (0,12-0,97)	0,28 (0,10-2,03)	0,29 (0,06-1,12)	0,902**
<i>Ferritina (mcg/L) máxima: mediana (RIC)</i>	396,50 (214,25-718,00)	433,50 (214,75-703,00)	366,00 (197,50-1007,50)	306,00 (143,50-1137,50)	0,842**
<i>Fibrinógeno (mg/dL) máxima: media (DE)</i>	674,53 (173,81)	699,59 (192,13)	665,17 (142,20)	589,33 (173,90)	0,121***

Tabla 5. Variables analíticas. \*\*Prueba no paramétrica Kruskal-Wallis. \*\*\* Prueba paramétrica ANOVA.

Abreviaturas: SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), VRS: Virus Respiratorio Sincitial, RIC: rango intercuartílico, DE: desviación estándar, PaFiO2: presión arterial de oxígeno (pO2) /fracción inspirada de oxígeno (FiO2), PCR: proteína C reactiva, PCT: procalcitonina



<b>VARIABLES</b>	<b>Muestra general n=116</b>	<b>SARS-CoV-2 n=58</b>	<b>GRUPE A n=46</b>	<b>VRS n=12</b>	<b>Valor p</b>
<b>OXIGENOTERAPIA</b>					
<b>Gafas nasales</b>	104 (89,7)	50 (86,2)	43 (93,5)	11 (91,7)	0,467*
<b>Ventimask</b>	35 (30,2)	21 (36,2)	11 (23,9)	3 (25,0)	0,366*
<b>Mascarilla reservorio</b>	9 (7,8)	6 (10,3)	1 (2,2)	2 (16,7)	0,144*
<b>OAF</b>	6 (5,2)	4 (6,9)	2 (4,3)	-	0,586*
<b>Días de OAF: media (DE)</b>	4,67 (4,27)	6,50 (4,12)	1,00 (0,00)	-	0,150***
<b>VMNI (BIPAP/CPAP)</b>	4 (3,4)	1 (1,7)	2 (4,3)	1 (8,3)	0,475*
<b>Días de VMNI: media (DE)</b>	1,25 (0,50)	1,00 <sup>(a)</sup>	1,50 (0,71)	1,00 <sup>(a)</sup>	0,816***
<b>Helmet</b>	2 (1,7)	1 (1,7)	1 (2,2)	-	0,876*
<b>Días de Helmet: media (DE)</b>	7,00 (4,24)	10,00 <sup>(a)</sup>	4,00 <sup>(a)</sup>	-	(b)
<b>IOT</b>	2 (1,7)	1 (1,7)	1 (2,2)	-	0,876*
<b>Días de IOT: media (DE)</b>	20,00 (24,04)	37,00 <sup>(a)</sup>	3,00 <sup>(a)</sup>	-	(b)
<b>TRATAMIENTO: n (%)</b>					
<b>Antiviral</b>	103(88,8)	57 (98,3)	46 (100)	-	< 0,001*
<b>Antibioterapia empírica</b>	100 (86,2)	52 (89,7)	39 (84,8)	9 (75,0)	0,382*
<b>Corticoterapia sistémica</b>	75 (64,7)	36 (62,1)	29 (63,0)	10 (83,3)	0,358*

Tabla 6. Oxigenoterapia y tratamiento.

<sup>a</sup>No se puede calcular porque el número de casos es muy reducido. <sup>b</sup>No se puede obtener el p valor porque solo hay 2 casos. \*Prueba no paramétrica chi-cuadrado. \*\*\* Prueba paramétrica ANOVA.

Abreviaturas: SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), VRS: Virus Respiratorio Sincitial, RIC: rango intercuartilico, DE: desviación estándar, OAF: gafas nasales de alto flujo, VMNI: ventilación mecánica no invasiva, IOT: intubación orotraqueal

ANEXO 3. Análisis multivariante

	ESTANCIA HOSPITALARIA		MORTALIDAD DURANTE EL INGRESO		MORTALIDAD A LOS 90 DÍAS DEL INGRESO		REINGRESO A LOS 90 DÍAS	
	OR (IC 95%)	p valor	OR (IC 95%)	P valor	OR (IC 95%)	p valor	OR (IC 95%)	p valor
<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS</b>								
<i>Género femenino</i>	0,869 (0,371-2,035)	0,746	0,655 (0,224-1,909)	0,436	0,916 (0,406-2,069)	0,833	1,194 (0,535-2,665)	0,666
<i>Género masculino</i>	0,966 (0,783-1,191)		0,942 (0,812-1,092)		0,975 (0,775-1,228)		1,054 (0,830-1,338)	
<i>Edad (p75: 90 años)</i>	1,112 (0,585-2,111)		1,438 (0,571-3,626)		1,065 (0,593-1,911)		0,883 (0,502-1,553)	
	0,413 (0,113-1,513)	0,172	2,830 (0,914-8,755)	0,063	3,273 (1,250-8,569)	0,013	0,321 (0,088-1,167)	0,073
<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>								
<i>Tabaquismo y ex tabaquismo</i>	0,940 (0,353-2,501)	0,901	0,602 (0,160-2,263)	0,449	0,580 (0,212-1,587)	0,285	0,894 (0,351-2,276)	0,814
<i>Enolismo</i>	0,847 (0,166-4,325)	0,841	0,841 (0,775-0,913)	0,196	0,700 (0,138-3,561)	0,666	3,362 (0,844-13,393)	0,072
<i>Dislipemia</i>	1,674 (0,709-3,956)	0,238	0,320 (0,105-0,977)	0,038	0,564 (0,250-1,276)	0,167	2,02 (0,885-4,618)	0,092
<i>Obesidad (IMC&gt;=30)</i>	1,363 (0,522-3,561)	0,526	0,395 (0,084-1,847)	0,224	0,495 (0,170-1,442)	0,192	1,973 (0,800-4,865)	0,136
<i>HTA</i>	0,496 (0,197-1,250)	0,133	0,285 (0,098-0,831)	0,017	0,339 (0,139-0,830)	0,015	1,048 (0,410-2,682)	0,921
<i>Diabetes mellitus tipo 2</i>	1,000 (0,430-2,328)	1,000	0,219 (0,059-0,809)	0,015	0,614 (0,268-1,408)	0,248	7,000 (2,793-17,545)	<0,00
<i>Enfermedad neurodegenerativa crónica</i>	0,747 (0,284-1,962)	0,552	2,631 (0,916-7,555)	0,066	1,386 (0,579-3,318)	0,462	0,558 (0,215-1,448)	1
<i>Insuficiencia renal crónica</i>	0,340 (0,136-0,849)	0,018	1,350 (0,481-3,786)	0,568	1,321 (0,589-2,964)	0,499	1,701 (0,760-3,809)	0,227
<i>Paciente en diálisis</i>	0,743 (0,667-0,828)	0,311	0,850 (0,786-0,918)	0,467	1,266 (0,111-14,449)	0,849	0,274 (0,203-0,370)	0,195
<i>Cardiopatía crónica</i>	1,518 (0,649-3,552)	0,335	0,246 (0,075-0,808)	0,015	0,438 (0,191-1,005)	0,049	1,870 (0,827-4,232)	0,006
<i>Neumopatía crónica</i>	0,616 (0,209-1,809)	0,375	0,175 (0,022-1,390)	0,066	0,495 (0,170-1,442)	0,192	1,973 (0,800-4,865)	0,130
<i>Hepatopatía crónica</i>	2,074 (0,329-13,072)	0,428	0,847 (0,782-0,917)	0,344	0,617 (0,066-5,737)	0,669	3,871 (0,617-24,291)	0,136
<i>Neoplasia sólida</i>	3,417 (0,912-12,795)	0,056	0,625 (0,074-5,277)	0,663	4,389 (1,151-16,736)	0,021	6,827 (1,648-28,282)	0,123
<i>Neoplasia hematológica</i>	0,743 (0,667-0,828)	0,311	3,031 (0,259-35,410)	0,354	5,290 (0,463-60,440)	0,137	1,212 (0,106-13,830)	0,003
<i>Enfermedad autoinmune/Inmunodeficiencia</i>	0,731 (0,146-3,659)	0,702	1,517 (0,293-7,842)	0,617	0,605 (0,122-3,011)	0,536	1,037 (0,252-4,272)	0,877
<i>Inmunosupresión farmacológica</i>	1,829 (0,494-6,763)	0,360	1,333 (0,262-6,783)	0,728	0,530 (0,108-2,597)	0,428	1,429 (0,390-5,239)	0,960
<i>VIH/SIDA</i>	0,243 (0,176-0,336)	0,082	0,852 (0,790-0,920)	0,677	0,713 (0,635-0,801)	0,527	0,704 (0,626-0,793)	0,518
<b>ÍNDICE DE CHARLSON(p75: 8,00 puntos)</b>	1,252 (0,435-3,602)	0,676	0,561 (0,118-2,666)	0,463	2,219 (0,832-5,914)	0,106	5,726 (2,096-15,647)	< 0,001
<b>VACUNACIÓN SARS-COV-2</b>	0,335 (0,141-0,796)	0,011	1,192 (0,407-3,486)	0,749	1,155 (0,501-2,661)	0,735	2,174 (0,904-5,230)	0,079
<b>VACUNACIÓN GRIPE</b>	0,467 (0,199-1,096)	0,077	1,142 (0,390-3,343)	0,808	1,098 (0,476-2,533)	0,826	1,700 (0,720-4,012)	0,223
<b>SOBREINFECCIÓN BACTERIANA</b>	7,905 (2,171-28,779)	<0,001	1,187 (0,236-5,959)	0,835	1,939 (0,569-6,611)	0,284	1,847 (0,543-6,289)	0,321
<b>PRUEBAS COMPLEMENTARIAS</b>								
<i>Consolidación</i>	1,047 (0,452-2,429)	0,915	1,714 (0,604-4,868)	0,308	2,110 (0,926-4,805)	0,073	0,980 (0,440-2,183)	0,961
<i>Unilateral</i>	0,636 (0,244-1,662)	0,354	0,914 (0,296-2,819)	0,876	2,460 (1,057-5,729)	0,034	1,909 (0,824-4,421)	0,128
<i>Bilateral</i>	2,198 (0,762-6,344)	0,139	1,868 (0,532-6,554)	0,323	0,680 (0,206-2,241)	0,524	0,258 (0,056-1,190)	0,065
<i>Serología positiva</i>	0,243 (0,176-0,336)	0,082	0,852 (0,790-0,920)	0,677	0,278 (0,207-0,373)	0,111	0,287 (0,215-0,383)	0,119
<i>Antigenuria positiva</i>	6,370 (0,556-73,021)	0,091	0,850 (0,786-0,918)	0,467	5,290 (0,463-60,440)	0,137	5,063 (0,443-57,798)	0,150
<i>Cultivo de esputo positivo</i>	4,904 (0,777-30,949)	0,065	0,847 (0,782-0,917)	0,344	0,703 (0,623-0,793)	0,149	1,646 (0,263-10,319)	0,591
<i>Hemocultivos positivos</i>	6,370 (0,556-73,021)	0,091	3,031 (0,259-35,410)	0,354	5,290 (0,463-60,440)	0,137	1,212 (0,106-13,830)	0,877

	ESTANCIA HOSPITALARIA		MORTALIDAD DURANTE EL INGRESO		MORTALIDAD A LOS 90 DÍAS DEL INGRESO		REINGRESO A LOS 90 DÍAS	
	OR (IC 95%)	p valor	OR (IC 95%)	P valor	OR (IC 95%)	p valor	OR (IC 95%)	p valor
<b>SOBREINFECCIÓN BACTERIANA</b>	7,905 (2,171-28,779)	<0,001	1,187 (0,236-5,959)	0,835	1,939 (0,569-6,611)	0,284	1,847 (0,543-6,289)	0,321
<b>ESCALAS</b>								
<i>CURB65 (p75: 3,00 puntos)</i>	0,741 (0,664-0,827)	0,240	2,000 (0,196-20,438)	0,552	0,833 (0,084-8,312)	0,876	0,798 (0,080-7,954)	0,847
<i>qSOFA (p75: 1,00 puntos)</i>	2,009 (0,659-6,120)	0,214	2,231 (0,625-7,966)	0,208	1,622 (0,538-4,894)	0,387	1,113 (0,355-3,486)	0,854
<b>SDRA</b>	3,900 (1,362-11,168)	0,008	2,203 (0,670-7,245)	0,185	2,394 (0,967-5,928)	0,055	1,173 (0,511-2,695)	0,706
<b>VARIABLES ANALÍTICAS al ingreso:</b>								
<i>PaFiO2 p75: 332% al ingreso: media (DE)</i>	0,266 (0,073-0,967)	0,034	0,662 (0,173-2,534)	0,545	1,289 (0,502-3,308)	0,597	0,844 (0,314-2,273)	0,738
<i>FiO2 p75: 26 % al ingreso: mediana (RIC)</i>	2,807 (1,050-7,502)	0,035	0,850 (0,220-3,292)	0,814	0,822 (0,289-2,341)	0,714	1,147 (0,416-3,165)	0,791
<i>Linfocitos p75:1300 (µL) al ingreso: mediana (RIC)</i>	0,303 (0,084-1,094)	0,057	0,670 (0,177-2,529)	0,552	0,656 (0,238-1,808)	0,413	1,280 (0,508-3,225)	0,600
<i>Leucocitos p75:11975 (µL) al ingreso: mediana (RIC)</i>	1,197 (0,463-3,099)	0,710	2,450 (0,835-7,184)	0,095	2,218 (0,914-5,387)	0,075	1,116 (0,448-2,782)	0,814
<i>PCR p75:173,41(mg/L) al ingreso : mediana (RIC)</i>	1,507 (0,594-3,828)	0,386	1,802 (0,601-5,407)	0,289	1,465 (0,594-3,609)	0,406	1,382 (0,563-3,393)	0,480
<i>PCT p75:0,75 (ng/mL) al ingreso: mediana (RIC)</i>	1,197 (0,463-3,099)	0,710	0,602 (0,160-2,263)	0,449	0,747 (0,284-1,962)	0,552	3,127 (1,293-7,562)	0,010
<i>Ferritina p75: 590 (mcg/L) al ingreso: mediana (RIC)</i>	0,886 (0,237-3,316)	0,857	0,418 (0,047-3,723)	0,422	1,236 (0,322-4,741)	0,757	0,750 (0,178-3,157)	0,694
<i>Fibrinógeno p75: 759,25 (mg/dL) al ingreso: media (DE)</i>	2,343 (0,941-5,831)	0,063	2,450 (0,835-7,184)	0,095	2,218 (0,914-5,387)	0,075	1,700 (0,699-4,135)	0,239
<b>OXIGENOTERAPIA</b>								
<i>Gafas nasales</i>	1,000 (0,252-3,975)	1,000	0,286 (0,075-1,084)	0,053	0,351 (0,104-1,180)	0,081	5,113 (0,633-41,267)	0,092
<i>Ventimask</i>	3,589 (1,484-8,680)	0,004	67,368 (8,406-539,942)	<0,001	8,625 (3,462-21,486)	<0,001	0,627 (0,251-1,567)	0,316
<i>Mascarilla reservorio</i>	0,847 (0,166-4,325)	0,841	87,111 (9,768-776,859)	<0,001	26,240 (3,129-220,042)	<0,001	0,280 (0,034-2,333)	0,212
<i>OAF</i>	6,800 (1,176-39,327)	0,016	3,167 (0,533-18,827)	0,184	1,274 (0,222-7,314)	0,785	0,691 (0,610-0,783)	0,105
<i>VMNI (BIPAP/CPAP)</i>	3,148 (0,423-23,430)	0,240	0,848 (0,784-0,917)	0,399	0,705 (0,626-0,795)	0,199	0,798 (0,080-7,954)	0,847
<i>Helmet</i>	0,237 (0,170-0,329)	0,013	6,125 (0,364-102,937)	0,154	2,563 (0,156-42,213)	0,496	0,702 (0,623-0,791)	0,358
<i>IOT</i>	0,237 (0,170-0,329)	0,013	6,125 (0,364-102,937)	0,154	2,563 (0,156-42,213)	0,496	0,702 (0,623-0,791)	0,358
<b>TRATAMIENTO</b>								
<i>Antiviral</i>	1,954 (0,407-9,386)	0,396	0,524 (0,128-2,143)	0,362	0,882 (0,252-3,089)	0,844	0,925 (0,264-3,234)	0,902
<i>Antibioterapia empírica</i>	2,589 (0,552-12,149)	0,214	0,705 (0,178-2,794)	0,618	1,225 (0,365-4,114)	0,742	3,294 (0,706-15,366)	0,112
<i>Corticoterapia sistémica</i>	1,604 (0,638-4,035)	0,313	2,907 (0,784-10,786)	0,098	1,132 (0,483-2,652)	0,775	0,701 (0,308-1,598)	0,398

Tablas 1 y 2. Análisis multivariante. Abreviaturas: OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, IMC: índice de masa corporal, HTA, hipertensión arterial, DM tipo 2: diabetes mellitus tipo 2, VIH: Virus inmunodeficiencia humana, SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida, SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2, qSOFA: Quick Sepsis related Organ Failure Assessment, CURB 65: confusión, uremia, frecuencia respiratoria, presión arterial y edad  $\geq$  65 años, SDRA: Síndrome de distress respiratorio agudo, PaFiO2: presión arterial de oxígeno (pO2) / fracción inspirada de oxígeno (FiO2), PCR: proteína C reactiva, PCT: procalcitonina, OAF: oxigenoterapia de alto flujo, VMNI: ventilación mecánica no invasiva, IOT: intubación orotraqueal, p75: percentil 75.

#### **ANEXO 4 . Hoja de recogida de datos.**

#### **Análisis comparativo de las características y evolución clínica de los pacientes ingresados por infecciones virales respiratorias (SARS-CoV-2, Gripe y VRS) en un hospital de tercer nivel**

- Número de paciente:
- Edad:
- Sexo:
- Estancia hospitalaria:

#### **VARIABLES:**

- Enolismo: "No" [ ] "Sí" [ ]
- Tabaco: "No" [ ] "Sí (fumador/exfumador)" [ ]
- Hipertensión arterial: "No" [ ] "Sí" [ ]
- Dislipemia: "No" [ ] "Sí" [ ]
- Diabetes mellitus tipo 2 "No" [ ] "Sí" [ ]
- Obesidad (IMC mayor o igual a 30 kg/m2): "No" [ ] "Sí" [ ]
- Cardiopatía crónica (cardiopatía isquémica crónica, FA, IC IAM) : "No" [ ] "Sí" [ ]
- Enfermedad neurológica degenerativa: "No" [ ] " Sí" [ ]
- Neumopatía crónica: "No" [ ] " Sí" [ ]
- Insuficiencia renal crónica: "No" [ ] " Sí" [ ], Filtrado glomerular: \_\_\_\_\_
- Paciente en diálisis: "No" [ ] Sí" [ ]
- Hepatopatía crónica: "No" [ ] " Sí" [ ]
- Neoplasia sólida: "No" [ ] " Sí" [ ]
- Neoplasia hematológica: "No" [ ] " Sí" [ ]
- Enfermedad autoinmune/Inmunodeficiencia: "No" [ ] " Sí" [ ]
- VIH: "No" [ ] " Sí" [ ]
- Inmunosupresión farmacológica "No" [ ] Sí" [ ]

**CÁLCULO ÍNDICE DE CHARLSON**\_\_\_\_\_

**VACUNACIÓN SARS-COV-2: "NO" [ ] "SÍ" [ ]**

**VACUNACIÓN GRIPE: "NO" [ ] "SÍ" [ ]**

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS AL INGRESO:**

Pulsioximetría y gasometría arterial

- PA/FiO2 (%) :\_\_\_\_\_
- FiO2 que precisa (%): \_\_\_\_\_

Hematimetría

- Recuento absoluto de linfocitos uL : \_\_\_\_\_
- Recuento de leucocitos totales uL:\_\_\_\_\_

Bioquímica

- Proteína C reactiva (mg/L): \_\_\_\_\_
- Ferritina sérica (mcg/L): \_\_\_\_\_
- Procalcitonina (ng/mL): \_\_\_\_\_

Coagulación:

- Fibrinógeno (mg/dL):\_\_\_\_\_

Rx de tórax:

- Consolidación: "No" [ ] " Sí" [ ]
- Unilateral No" [ ] " Sí" [ ]
- Bilateral No" [ ] " Sí" [ ]

Escalas

- CURB65:\_\_\_\_\_
- qSOFA:\_\_\_\_\_

## VALORES MÁXIMOS/MÍNIMOS DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DURANTE EL INGRESO:

Pulsioximetría y gasometría arterial (valores extremos en planta)

- PA/FiO<sub>2</sub> (valor mínimo): \_\_\_\_\_
- FiO<sub>2</sub> que precisa (valor máximo): \_\_\_\_\_

Hematimetría

- Recuento absoluto de linfocitos (valor mínimo) (uL): \_\_\_\_\_
- Recuento absoluto de leucocitos (valor máximo) (uL): \_\_\_\_\_

Bioquímica

- Proteína C reactiva (valor máximo) (mg/L): \_\_\_\_\_
- Ferritina sérica (valor máximo) (mcg/L): \_\_\_\_\_
- Procalcitonina (valor máximo) (ng/mL): \_\_\_\_\_

Coagulación:

- Fibrinógeno (mg/dL): \_\_\_\_\_

**SDRA (Pa/FiO<sub>2</sub>):**

- **NO**
- **LEVE (200-300)**
- **MODERADO (100-200)**
- **SEVERO (<100)**

**TRATAMIENTO DURANTE EL INGRESO:**

- Remdesivir: "No" [ ] "Sí" [ ]
- Nirmaltrelvir/ Ritonavir "No" [ ] "Sí" [ ]
- Oseltamivir "No" [ ] "Sí" [ ]
- Antibioterapia empírica "No" [ ] "Sí" [ ]
- Corticoides sistémicos durante el ingreso: "No" [ ] "Sí" [ ]

**SOBREINFECCIÓN BACTERIANA DURANTE EL INGRESO (AISLAMIENTO BACTERIANO MICROBIOLÓGICO): "NO" [ ] "SÍ" [ ]**

Tipo de aislamiento microbiológico:

- Serología positiva: "No" [ ] "Sí" [ ]
  - o Clamydophila "No" [ ] "Sí" [ ]
  - o Neumococo "No" [ ] "Sí" [ ]
  - o Legionella "No" [ ] "Sí" [ ]
- Antigenuria positiva: "No" [ ] "Sí" [ ]
  - o Legionella "No" [ ] "Sí" [ ]
  - o Neumococo "No" [ ] "Sí" [ ]
- Cultivo de esputo: "No" [ ] "Sí" [ ]
  - o Microorganismo: \_\_\_\_\_
- Hemocultivos: "No" [ ] "Sí" [ ]
  - o Microorganismo: \_\_\_\_\_
- Otros: \_\_\_\_\_

#### **OXIGENOTERAPIA**

- Gafas nasales "No" [ ] "Sí" [ ]
- Mascarilla Ventimask "No" [ ] "Sí" [ ]
- Mascarilla reservorio. "No" [ ] "Sí" [ ]
- Alto flujo (OAF): "No" [ ] "Sí" [ ] (\_\_\_\_\_días)
- BIPAP- CPAP "No" [ ] "Sí" [ ] (\_\_\_\_\_días)
- Helmet: "No" [ ] "Sí" [ ] (\_\_\_\_\_días)

**UCI Ingreso UCI:** "No" [ ] "Sí" [ ]

**Estancia en UCI:** \_\_\_\_\_

**EXITUS DURANTE EL INGRESO "NO" [ ] "SÍ" [ ]**

**MORTALIDAD A LOS 90 DÍAS DEL INGRESO: "NO" [ ] "SÍ" [ ]**

**REINGRESO A LOS 90 DÍAS DEL ALTA: "NO" [ ] "SÍ" [ ]**