

Infección por VRS, influenza y SARS-CoV-2 en adultos mayores hospitalizados en un centro médico de Argentina

RSV, influenza, and SARS-CoV-2 infection among older adults hospitalized in a medical center from Argentina

Bettina Cooke^{*1}, María Victoria Vulcano^{*1}, Juan Pablo Balbuena¹, Agustín Romandetta¹, Mara Russo², Elsa Baumeister², Andrea Pontoriero², María Fernanda Alzogaray¹, Esteban C. Nannini^{1,3,4} y Analía Mykietiuk¹

¹Grupo Sur, Instituto Médico Platense, La Plata, Buenos Aires, Argentina,

²Servicio de Virosis Respiratorias, INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán, Buenos Aires, Argentina.

³CONICET, Universidad Nacional de Rosario, Instituto IDICER, Rosario, Argentina.

⁴Sanatorio Británico, Rosario, Argentina.

*Ambos autores contribuyeron de manera equitativa al manuscrito.

Financiamiento: ninguno

Conflictos de intereses: ninguno a declarar.

Recibido: 3 de enero de 2025 / Aceptado: 6 de noviembre de 20225

Resumen

Introducción: Los virus influenza, SARS-CoV-2 y virus respiratorio sincicial (VRS) son los principales agentes causales de infecciones respiratorias agudas (IRA) en adultos mayores. **Objetivo:** Comparar factores de riesgo, presentación y evolución de adultos mayores hospitalizados con infección por estos virus. **Métodos:** Estudio observacional, prospectivo de pacientes ≥ 65 años con IRA admitidos en un hospital de la ciudad de La Plata, Argentina, desde abril 2018 a diciembre 2020. Se recabaron datos demográficos, comorbilidades y resultados clínicos. El diagnóstico molecular de VRS, influenza y SARS-CoV-2 se realizó mediante RT-PCR de muestra respiratoria. **Resultados:** De 448 pacientes con IRA, 45%, 17% y 16% fueron positivos para SARS-CoV-2, VRS e influenza, respectivamente. La edad promedio fue de 82 años y 51% eran de sexo femenino. Pacientes con VRS poseían más frecuentemente historia de asma bronquial o enfermedad cardiovascular, presentación clínica como exacerbación de asma/EPOC y ausencia de fiebre. La mortalidad a los 30 días fue más elevada en pacientes con SARS-CoV-2 (42%) que en pacientes con VRS (25%) e influenza (27%), sin alcanzar significancia estadística. **Discusión:** las infecciones por influenza y VRS se asociaron a una significativa mortalidad en adultos mayores. Es necesario tener mayor conciencia sobre el impacto de influenza y particularmente VRS en esta población con el fin de promover medidas preventivas.

Palabras claves: SARS-CoV-2; influenza; virus respiratorio sincicial; infección respiratoria aguda.

Abstract

Background: Influenza virus, SARS-CoV-2, and respiratory syncytial virus (RSV) are the main causative agents of acute respiratory infections (ARI) in older adults. **Aim:** To compare risk factors, presentation, and progression in older adults hospitalized with infection by these viruses. **Methods:** Prospective observational study of patients aged ≥ 65 years with ARI admitted to a hospital in La Plata, Argentina, from April 2018 to December 2020. Demographic data, comorbidities, and clinical outcomes were collected. Molecular diagnosis of RSV, influenza, and SARS-CoV-2 was performed using RT-PCR on respiratory samples. **Results:** Of 448 patients with ARI, 45%, 17%, and 16% tested positive for SARS-CoV-2, RSV, and influenza, respectively. The average age was 82 years, and 51% were female. Patients with RSV more frequently had a history of bronchial asthma or cardiovascular disease, presented clinically with asthma/COPD exacerbation, and had no fever. 30-day mortality was higher in patients with SARS-CoV-2 (42%) than in patients with RSV (25%) and influenza (27%); however, this difference was not statistically significant. **Discussion:** Influenza and RSV infections were associated with significant mortality in older adults. Greater awareness of the impact of influenza and particularly RSV on this population is needed to promote preventive measures.

Keywords: SARS-CoV-2; influenza; respiratory syncytial virus; acute respiratory infection.

Correspondencia a:

María Victoria Vulcano
maravictoriavulcano@gmail.com

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo afectando a personas de todas las edades¹. Los patógenos virales son reconocidos como los agentes etiológicos predominantes de estas infecciones², particularmente virus respiratorio sincicial (VRS), influenza, y SARS-CoV-2.

Los datos epidemiológicos en América Latina sobre infección por influenza en adultos³ han sido mejor caracterizados que aquellos sobre VRS⁴. Desde 1970, VRS ha sido identificado como un problema de salud grave en personas mayores^{5,6}, reportándose una significativa carga de enfermedad e impacto clínico en poblaciones adultas en diferentes regiones geográficas⁷⁻⁹. En general, los adultos hospitalizados con infección por VRS suelen tener un curso hospitalario tan grave como aquellos infectados por influenza¹⁰; sin embargo, la mayoría de los trabajadores de la salud no reconocen a VRS como causa de enfermedad respiratoria grave en adultos^{11,12}. Distintas series publicadas han reportado tasas de letalidad hospitalaria por VRS e influenza en adultos mayores de 60 años en torno del 3 a 8% aproximadamente^{13,14}. Por otra parte, SARS-CoV-2, el agente causante de la pandemia COVID-19, ha tenido un impacto incomparable en la salud, la economía y la sociedad mundial desde su aparición a finales de 2019¹⁵.

Así, la comparación de la carga de enfermedad causada por VRS con aquella ocasionada por influenza y SARS-CoV-2 en adultos mayores puede mejorar el reconocimiento de VRS como causa de infección potencialmente grave en esta población⁹, particularmente en América Latina donde la información epidemiológica es limitada.

Objetivo

Comparar los factores de riesgo, la morbilidad y la mortalidad asociados a la infección por virus respiratorios (VRS, influenza y SARS-CoV-2) en una cohorte de adultos mayores hospitalizados.

Pacientes y Métodos

Población de estudio

Estudio observacional y prospectivo realizado en un hospital de La Plata, Argentina, entre abril de 2018 y diciembre de 2020, incluyendo a pacientes mayores de 65 años hospitalizados con IRA y prueba respiratoria viral positiva. Las IRA se definieron como la aparición repentina de al menos uno de los siguientes síntomas: tos, faringodinia, dificultad para respirar y coriza, junto con el criterio médico de considerar la enfermedad secundaria a una infección (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/operational-considerations>

respiratory-virus-surveillance-europe, acceso en diciembre 2024).

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito en todos los participantes y el Comité de Ética Institucional del hospital (CEDIMP) aprobó el estudio. Se excluyeron los pacientes que no hubieran podido cumplir con los procedimientos del estudio y aquellos que desarrollaron síntomas de IRA después de 48 horas de hospitalización.

Procedimientos

Se recogieron datos demográficos y clínicos, necesidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y/o de ventilación mecánica invasiva, duración de la estancia hospitalaria y mortalidad a los 30 días de la hospitalización. Se utilizó un formulario *ad hoc* con la información y se realizaron visitas de seguimiento a los días 3-5 y al día 30. El diagnóstico de ingreso de IRA se basó en el examen físico, estudios de imagen y pruebas de laboratorio. Las IRA se clasificaron como neumonía adquirida en la comunidad (NAC) confirmada radiológicamente, bronquitis aguda, enfermedad tipo influenza (ETI) y exacerbación de asma bronquial/enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Definiciones

NAC: aparición aguda de al menos dos de los siguientes síntomas: tos, producción de espuma purulento, disnea y/o dolor torácico, más dos de los siguientes signos: fiebre, hipotermia, taquicardia y/o taquipnea, con nuevos infiltrados pulmonares.

Bronquitis aguda: tos de inicio agudo, generalmente productiva, que dura más de 5 días (1 a 3 semanas), con ausencia de signos de consolidación pulmonar.

Exacerbación de la EPOC: exacerbación aguda del estado clínico basal del paciente con EPOC, con empeoramiento de la disnea, la tos y la producción de espuma (uno de ellos, o una combinación de cualquiera de los tres síntomas).

Exacerbación del asma bronquial: episodios caracterizados por empeoramiento de la disnea, sibilancias, tos y dolor torácico o una combinación de estos síntomas.

ETI: aparición aguda de fiebre (más de 38°C) y tos o faringodinia (en ausencia de otro diagnóstico), acompañada de astenia, mialgias, náuseas o vómitos, rinitis, conjuntivitis, adenopatías o diarrea.

Como estándar de cuidado, a cada paciente se le realizaron hemocultivos y análisis microbiológico de espuma siempre que fuera posible. Hasta 2020, se recolectaban y almacenaban muestras respiratorias para luego realizar estudios de detección molecular de VRS e influenza en un laboratorio centralizado. Con la propagación de la pandemia de COVID-19, se realizó primeramente una prueba diagnóstica de reacción de polimerasa en

cadena (RPC) para SARS-CoV-2 a partir de un hisopado nasofaríngeo y, si era negativa, se obtuvo otra muestra respiratoria para realizar pruebas de RPC de influenza y VRS en un momento posterior. La decisión de administrar antimicrobianos, antivirales (oseltamivir), y/o corticosteroides fue realizada por los médicos tratantes en cada paciente.

Métodos de detección

Los ácidos nucleicos se extrajeron de muestras nasofaríngeas utilizando el mini kit QIAamp® Viral RNA (QIA-GEN). Posteriormente, la detección de VRS, influenza A y B y SARS-CoV-2 se realizó mediante la reacción de polimerasa en cadena de transcripción inversa (RPC-TI) utilizando kits SuperScript III Platinum One-Step qRT-PCR (Thermo Fisher), FAM-Sondas de hidrólisis BHQ1 y cebadores validados específicos para VRS, influenza A y B y SARS-CoV-2. Estos procedimientos y la evaluación de los resultados siguieron las pautas de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos de América.

Análisis estadístico

El estudio examinó las siguientes variables: sexo, edad, comorbilidades, síntomas clínicos y diagnóstico en el momento de la presentación, duración de la hospitalización, duración del tratamiento con antimicrobianos o antivirales y tasas de mortalidad temprana y a 30 días. Las variables continuas se caracterizaron mediante medias, desviaciones estándar y rangos, mientras que las variables categóricas se presentaron como promedios y porcentajes. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de Student o χ^2 , dependiendo de las variables analizadas. Se evaluó la mortalidad en casos de VRS, influenza y SARS-CoV-2 mediante la prueba de χ^2 . La probabilidad de supervivencia global se determinó mediante el método de regresión de Cox. Se empleó un valor de $P < 0,05$ para la significación estadística, con una prueba de dos colas. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando IBM® SPSS® Statistics Versión 26.

Resultados

En el período mencionado, se evaluaron 448 pacientes con IRA que requirieron hospitalización, de los cuales 204 (45%) tuvieron prueba positiva para alguno de los tres virus respiratorios en estudio. Dado que la circulación estacional habitual de virus respiratorios fue afectada por el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2, ocurrida en Argentina en marzo de 2020, durante los años 2018 y 2019 se enrolaron pacientes con VRS e influenza mientras que en 2020 solo pacientes con SARS-CoV-2. La inclusión de los pacientes fue durante

todos los meses del año. No se recabaron antecedentes de vacunación contra influenza. Considerando los tres años juntos, la prevalencia fue de 66,2% para SARS-CoV-2, 17,6% para VRS y 16,2% para influenza. En el año 2018, de 124 pacientes hospitalizados con IRA, se detectó VRS en 10,5% (n = 13) e influenza en 14,5% (n = 18), mientras que, en 2019 de 137 pacientes, se halló VRS en 16,8% (n = 23) e influenza en 10,9% (n = 15). En 2020, la prueba de SARS-CoV-2 fue positiva en 72,2% (n = 135) de los pacientes hospitalizados con IRA (n = 187) sin registrarse casos de VRS ni de influenza.

El promedio de edad de esta cohorte de pacientes fue de 80,2 años, siendo 69,6% mayores de 75 años; por otra parte, 51,5% de los pacientes eran mujeres (Tabla 1). El asma bronquial y las enfermedades cardiovasculares fueron más frecuentes en pacientes con VRS que en aquellos con influenza y SARS-CoV-2 (13,9 y 41,7%, 6,1 y 27,3%, y 3 y 17,8%, respectivamente) (valores de P de 0,035 y 0,009 para asma y enfermedad cardiovascular, respectivamente). La hipertensión arterial fue más común en aquellos con SARS-CoV-2 (63%) versus aquellos con influenza (0%) y VRS (8,3%) ($p = < 0,01$). Exacerbación de EPOC/asma bronquial, ETI, y NAC fueron la forma predominante de presentación clínica en pacientes con VRS (25%), influenza (30,3%) y SARS-CoV-2 (99,3%), respectivamente. Se observó una mayor tasa de diagnóstico de neumonía en pacientes con SARS-CoV-2 ya que las tomografías de tórax se realizaron con más frecuencia en este grupo que en los otros dos. En cuanto a la presentación clínica, los pacientes con VRS tuvieron con mayor frecuencia broncoespasmo, pero solo 50% presentaron fiebre, dato significativamente menor comparado con pacientes con influenza y SARS-CoV-2 ($p = 0,04$). No se observaron diferencias significativas entre los tres grupos en cuanto al uso de antimicrobianos, la necesidad de oxígeno suplementario, ni la duración de la hospitalización; aquellos con infección por SARS-CoV-2 recibieron con mayor frecuencia tratamiento con corticosteroides ($p = < 0,01$).

Al día 30 de seguimiento, 75 pacientes (36,8%) de la cohorte habían fallecido. La tasa de letalidad al día 30 fue de 25% - 27,3% y 42,2% para los pacientes con infección por VRS, influenza y SARS-CoV-2, respectivamente. Esta mayor mortalidad observada en el grupo de pacientes con COVID-19, no mostró diferencias estadísticamente significativas en el análisis de regresión de Cox (HR: 0,72; IC 95%: 0,51-1,02) (Figura 1). La tasa de ingreso a UCI fue mayor en los pacientes con influenza (18,2%) en comparación con aquellos con VRS (13,9%) y SARS-CoV-2 (8,9%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,27$). La escasa tasa de ingresos en UCI observada probablemente refleje la edad avanzada de la población y la frecuente decisión de no realizar medidas invasivas en estos pacientes.

Tabla 1. Características generales de la cohorte de 204 pacientes mayores de 65 años hospitalizados con infección respiratoria aguda causada por virus respiratorio sincicial, influenza y SARS-CoV-2

	VRS (n: 36 - 17,6%)	Influenza (n: 33 - 16,2%)	SARS-CoV-2 (n: 135- 66,2%)	Valor p ^a
Edad en años (promedio ± DS)	82,3 (± 6,6)	80,2 (± 8,9)	79,6 (± 7,7)	0,16
Femenino	20 (55,6)	18 (54,5)	67 (49,6)	0,76
Comorbilidades				
EPOC	7 (19,4)	5 (15,2)	16 (11,9)	0,48
Diabetes mellitus	11 (30,6)	9 (27,3)	35 (25,9)	0,85
Tabaquismo	4 (11,1)	2 (6,1)	15 (11,1)	0,68
Neoplasias	4 (11,1)	2 (6,1)	12 (8,9)	0,76
Enfermedad cerebrovascular	2 (5,6)	2 (6,1)	12 (8,9)	0,73
Asma bronquial	5 (13,9)	2 (6,1)	4 (3)	0,035
Obesidad	3 (8,3)	2 (6,1)	9 (6,7)	0,92
Inmunosupresión	0 (0)	1 (3)	2 (1,5)	0,57
Enfermedad neurológica	3 (8,3)	3 (9,1)	23 (17)	0,27
Insuficiencia renal crónica	3 (8,3)	0 (0)	6 (4,4)	0,24
Enfermedad cardiovascular	15 (41,7)	9 (27,3)	24 (17,8)	0,009
Enfermedad hepática	1 (2,8)	1 (3)	1 (0,7)	0,47
Hipertensión arterial	3 (8,3)	0 (0)	85 (63)	<0,01
Escala de Charlson > 2	15 (41,7)	5 (15,2)	31 (23)	0,68
Presentación clínica				
Neumonía	23 (63,9)	18 (54,5)	134 (99,3)	<0,01
Exacerbación de EPOC/Asma bronquial	9 (25)	2 (6,1)	1 (0,7)	<0,01
Bronquitis aguda	4 (11,1)	3 (9,1)	0 (0)	<0,01
Enfermedad tipo influenza	0 (0)	10 (30,3)	0 (0)	<0,01
Signos / Síntomas				
Fiebre	18 (50)	26 (78,8)	84 (62,2)	0,04
Tos	35 (97,2)	32 (97)	88 (65,2)	<0,01
Disnea	29 (80,6)	25 (75,8)	99 (73,3)	0,66
Broncoespasmo	16 (44,4)	8 (24,2)	1 (0,7)	<0,01
Tratamiento				
Tratamiento antiviral (oseltamivir)	5 (13,9)	24 (72,7)	0 (0)	<0,01
Tratamiento antimicrobiano	32 (88,9)	27 (81,9)	119 (88,1)	0,58
Corticoterapia	15 (41,7)	14 (42,4)	92 (68,1)	<0,01
Oxígeno suplementario	26 (72,2)	22 (66,7)	111 (82,2)	0,10
Duración de la hospitalización (promedio ± DS)	10,1 (10,6)	12,8 (10,9)	15,7 (13,6)	0,06
Mortalidad al día 3-5	3 (8,3)	3 (9,1)	15 (11,1)	0,86
Mortalidad al día 30	9 (25)	9 (27,3)	57 (42,2)	0,09
Admisión a UCI	5 (13,9)	6 (18,2)	12 (8,9)	0,27
Requerimiento de VMI	3 (8,3)	2 (6,1)	4 (3,0)	0,33

DS: desvió estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RIC: rango intercuartílico; UCI: unidad de cuidados intensivos; VMI: ventilación mecánica invasiva.

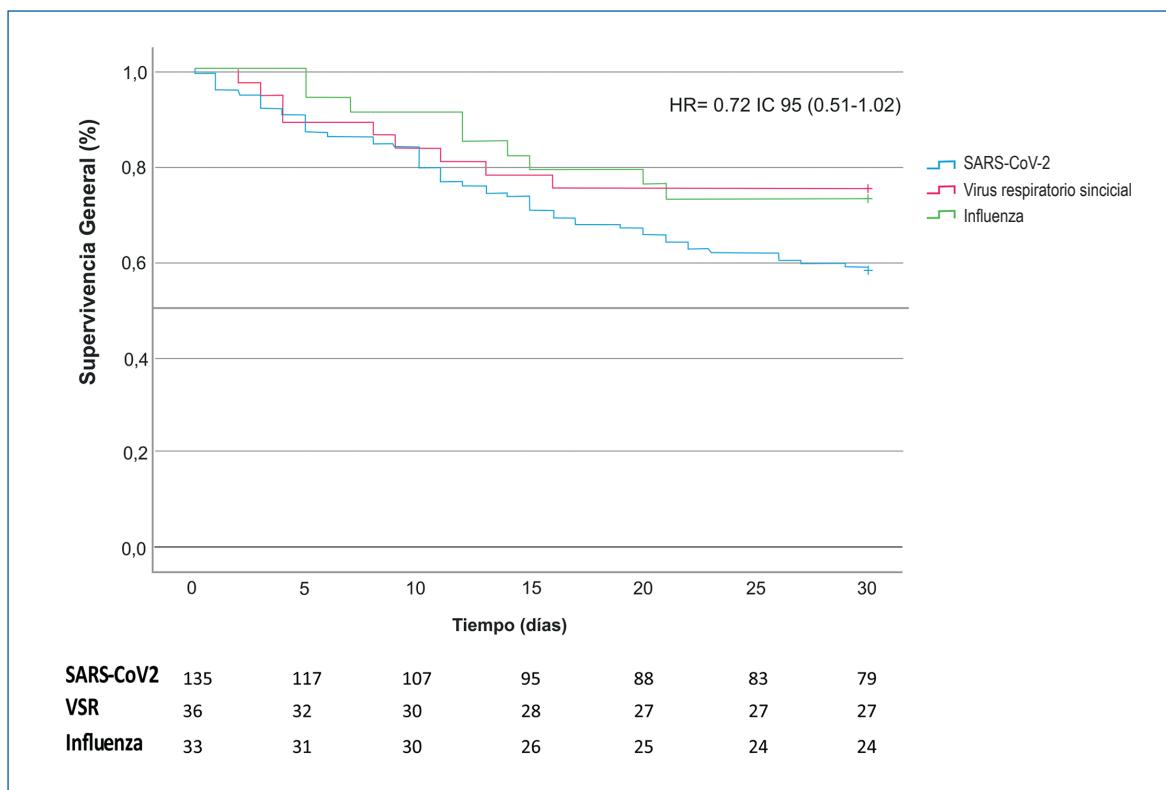


Figura 1. Análisis de regresión de Cox de sobrevida al día 30 en los 204 pacientes con infección respiratoria aguda causada por virus respiratorio sincicial, influenza y SARS-CoV-2.

Discusión

Este estudio prospectivo proporciona datos epidemiológicos locales significativos sobre el impacto de las infecciones respiratorias virales en adultos mayores en nuestra región, con una alta mortalidad no solo en pacientes con SARS-CoV-2 sino también en aquellos con infección por influenza y por VRS. Los pacientes con COVID-19 padecieron infección por el virus ancestral SARS-CoV-2 (linaje B.1) antes de la disponibilidad de vacunación universal; este grupo de paciente tuvo una mortalidad elevada (42,2%), similar a la reportada en Brasil durante el año 2020 en mayores de 60 años (47,4%)¹⁶. Observamos también una notable mortalidad al día 30 en pacientes con VRS (25%) e influenza (27,3%), numéricamente inferior, pero sin diferir estadísticamente de aquella observada en pacientes con COVID-19. Estas tasas de letalidad son superiores a las reportadas en otras series de casos. En España, adultos hospitalizados mayores de 60 años tuvieron una mortalidad hospitalaria asociada a infecciones por VRS e influenza de 7,9 y 6,9%, respectivamente¹³. En esta misma población, la mortalidad hospitalaria por VRS en Estados Unidos de América (E.U.A.) fue de 4,7%¹⁴ y por influenza de 3,7%¹⁷. Las elevadas tasas

de letalidad documentadas en nuestro estudio podrían deberse al evaluar la misma al día 30 posterior al alta. En este sentido, recientemente, un estudio de vigilancia en E.U.A. demostró que 54,2% de los pacientes mayores de 65 años hospitalizados por influenza que fallecieron, lo hicieron dentro de los 30 días posteriores al alta hospitalaria¹⁷.

El impacto del virus influenza en adultos en América Latina ha sido claramente objetivable³; sin embargo, los datos sobre la carga de enfermedad asociada a VRS en esta población son menos rigurosos. Al respecto, una revisión sistemática publicada en 2020 incluyendo estudios realizados en solo seis países (Méjico, Brasil, Chile, Venezuela, Colombia y Guatemala) mostró una prevalencia de VRS entre 1,3% y 13,5%⁴ de adultos hospitalizados, contenido diferencias en las definiciones de casos, la población adulta evaluada y los métodos de detección viral⁴. Nuestro trabajo, que incluyó adultos hospitalizados con una edad promedio elevada y utilizó métodos de detección moleculares, encontró una prevalencia anual de VRS de 10,5 y 16,8%, dos años antes de la irrupción de la pandemia COVID-19. También observamos una mayor preponderancia de afecciones subyacentes como asma bronquial y enfermedades cardiovasculares y una puntuación de comorbilidad

de Charlson mayor en los pacientes con VRS. En este sentido, el estudio HAIVEN (*Hospitalized Adult Influenza Vaccine Effectiveness Network*) de E.U.A., demostró una frecuencia significativamente mayor de insuficiencia cardíaca congestiva, EPOC, y obesidad en pacientes con VRS comparado con aquellos con influenza¹⁸. Es relevante destacar que la definición de ETI de la Organización Mundial de la Salud (OMS) hubiera dejado afuera de nuestro estudio la mayoría de los casos de VRS ya que la misma requiere la presencia de fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), la que fuera observada solo en 50% de los pacientes con VRS.

Finalmente, son varias las limitaciones de este trabajo; a saber: el estudio se realizó en un solo centro con un tamaño muestral modesto, no se realizaron análisis de genotipos de VRS, el algoritmo diagnóstico implementado no permitió co-detecciones virales, y la tomografía de tórax no fue realizada a todos los pacientes incluidos.

Conclusiones

Este estudio prospectivo, observacional, observó una elevada mortalidad al día 30 en una cohorte de pacientes adultos mayores hospitalizados con infecciones por SARS-CoV-2, influenza y VRS. Si bien el impacto del virus influenza y del SARS-CoV-2 es reconocido en la comunidad médica, se debe ponderar también la significancia del hallazgo de VRS en esta población. Estos datos respaldan la necesidad de avanzar en la implementación de medidas preventivas en América Latina, incluyendo estrategias de vacunación en las poblaciones más vulnerables como los adultos mayores.

Agradecimientos. Agradecemos a Gustavo Ferella, Raúl Tassi y Ricardo Campodónico, y a los miembros del directorio del Instituto Médico Platense, La Plata, Argentina.

Referencias bibliográficas

1. Rogan M. Respiratory Infections, Acute. In: International Encyclopedia of Public Health. Elsevier; 2017. p. 332-6. doi: 10.1016/B978-0-12-803678-5.00383-0
2. van Doorn HR, Yu H. Viral Respiratory Infections. In: Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. Elsevier; 2020. p. 284-8. doi: 10.1016/B978-1-4160-4390-4.00029-1
3. Savy V, Ciapponi A, Bardach A, Glujsky D, Arut P, Mazzoni A, et al. Burden of influenza in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respi Viruses*. 2013;7: 1017-32. doi: 10.1111/irv.12036
4. Ali A, Lopardo G, Scarpellini B, Stein RT, Ribeiro D. Systematic review on respiratory syncytial virus epidemiology in adults and the elderly in Latin America. *Int J Infect Dis*. 2020; 90: 170-80.
5. Hart RJC. An outbreak of respiratory syncytial virus infection in an old people's home. *J Infect*. 1984; 8: 259-61. doi: 10.1016/s0163-4453(84)94075-1.
6. Sorvillo FJ, Huie SF, Strassburg MA, Butsumyo A, Shandera WX, Fannin SL. An outbreak of respiratory syncytial virus pneumonia in a nursing home for the elderly. *J Infect*. 1984; 9: 252-6. doi: 10.1016/s0163-4453(84)90530-9.
7. Colosia AD, Yang J, Hillson E, Mauskopf J, Copley-Merriman C, Shinde V, et al. The epidemiology of medically attended respiratory syncytial virus in older adults in the United States: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12:e0182321. doi: 10.1371/journal.pone.0182321.
8. Kestler M, Muñoz P, Mateos M, Adrados D, Bouza E. Respiratory syncytial virus burden among adults during flu season: an underestimated pathology. *J Hosp Infect*. 2018; 100: 463-8.
9. 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. doi: 10.1093/cid/ciy991.
10. Chorazka M, Flury D, Herzog K, Albrich WC, Vuichard-Gysin D. Clinical outcomes of adults hospitalized for laboratory confirmed respiratory syncytial virus or influenza virus infection. *PLoS One*. 2021; 16:e0253161. doi: 10.1371/journal.pone.0253161
11. 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: 1162-5. doi: 10.1016/j.ajem.2017.06.022.
12. Branche AR, Falsey AR. Respiratory syncytial virus infection in older adults: an under-recognized problem. *Drugs Aging*. 2015; 32: 261-9. doi: 10.1007/s40266-015-0258-9.
13. 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. doi: 10.3390/ijerph192214680.
14. 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 Oct 6;72(40):1075-1082. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37796742/#:~:text=2023%20Oct%206%206%3B72,10.15585/mmwr.mm7240a1.>
15. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 55: 105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924
16. Hojo-Souza NS, Jassat W, Guidoni DL, de Souza FSH. Risks of adverse outcomes for hospitalized COVID-19 patients during the four waves in Brazil according to SARS-CoV-2 variants, age group, and vaccine status. *Viruses*. 2023; 15: 1997. doi: 10.3390/v15101997.
17. O'Halloran AC, Millman AJ, Holstein R, Olsen SJ, Cummings CN, Chai SJ, et al. The burden of all-cause mortality following influenza-associated hospitalizations: Influenza Hospitalization Surveillance Network, 2010–2019. *Clin Infect Dis*. 2025; 80: e43–5. doi: 10.1093/cid/ciae547.
18. Begley KM, Monto AS, Lamerato LE, Malani AN, Lauring AS, Talbot HK, et al. Prevalence and clinical outcomes of respiratory syncytial virus vs influenza in adults hospitalized with acute respiratory illness from a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2023; 76: 1980-8. doi: 10.1093/cid/ciad031.