



SLIPE

Sociedad Latinoamericana
de Infectología Pediátrica



**VIRUS RESPIRATORIO
SINCITAL EN AMÉRICA
LATINA Y EL CARIBE**



VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL EN AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE REVISIÓN DE LA LITERATURA Y PERSPECTIVA REGIONAL

CONSENSO DE LA SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA (SLIPE)

Coordinador y Editor Responsable

Dr. Roberto Debbag

Autores

ARGENTINA

Roberto Debbag. Pediatra especialista en infectología. Presidente del Comité de Vacunas de SLIPE. Vicepresidente de la Sociedad Latinoamericana de Vacunología (SLV).

Ángela Gentile. Pediatra especialista en infectología, epidemióloga. Departamento Epidemiología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Universidad de Buenos Aires.

María del Valle Juárez. Pediatra especialista en infectología. Departamento de Epidemiología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Universidad de Buenos Aires.

BRASIL

Daniel Jarovsky. Pediatra especialista en infectología. Prof. Instructor, Facultad de Ciencias Médicas, Santa Casa de São Paulo.

Marco Aurélio Palazzi Sáfadi. Pediatra especialista en infectología, Jefe del Departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias Médicas, Santa Casa de São Paulo.

CHILE

Gerardo Fernández. Pediatra especialista en infectología. Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Oriente, Hospital Luis Calvo Mackenna, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Juan Pablo Torres-Torretti. Pediatra especialista en infectología, Vice Decano, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

COLOMBIA

Claudia Beltrán-Arroyave. Pediatra especialista en infectología. Docente, Universidad de Antioquia. Clínica El Rosario y Clínica del Prado, Medellín.

Alejandro Díaz-Díaz. Pediatra especialista en infectología. Hospital Pablo Tobón Uribe y Hospital General de Medellín, Medellín.

Iván Felipe Gutiérrez. Pediatra especialista en infectología. Clínica Infantil Santa María del Lago, Bogotá.

Eduardo López-Medina Centro de Estudios en Infectología Pediátrica CEIP, Departamento de Pediatría. Universidad del Valle. Clínica Imbanaco Grupo Quirón salud, Cali.

Carlos Nefthalí Torres-Martínez. Pediatra especialista en infectología, Departamento Pediatría, Universidad del Bosque, Bogotá.

COSTA RICA

María Luisa Ávila-Agüero. Pediatra especialista en infectología. Jefa del Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), San José.

Helena Brenes-Chacón. Pediatra especialista en infectología. Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS). San José.

Alejandra Soriano. Pediatra especialista en infectología. Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS). San José.

PANAMÁ

Rodrigo DeAntonio. Médico Epidemiólogo y Doctor en Salud Pública. Centro de Vacunación e Investigación, CEVAXIN - The Panamá Clinic.

Xavier Sáez Llorens. Pediatra especialista en infectología. Jefe del Departamento de Investigación y Jefe del Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, ciudad de Panamá

REPÚBLICA DOMINICANA

José Brea. Pediatra especialista en infectología. Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Vacunología (SLV).

Manuel Colomé. Médico epidemiólogo. Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza, Santo Domingo, República Dominicana. Instituto Tecnológico de Santo Domingo (INTEC).

Contenido

INTRODUCCIÓN	6
Características del virus.....	8
Unión del VRS a la célula huésped.....	9
Respuesta inmune	9
IMPACTO GLOBAL DEL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL	10
Determinantes sociales e impacto sobre la mortalidad global por Virus Respiratorio Sincital.....	11
Pandemia por SARS-CoV-2 y cambios en la estacionalidad.....	12
Costos con relación al Virus Respiratorio Sincital	12
IMPACTO REGIONAL DE LA INFECCIÓN POR VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL	14
Incidencia y frecuencia.....	14
Hospitalización y morbilidad	15
Costos.....	16
Años de vida perdidos asociados a discapacidad (AVAD)	17
Mortalidad.....	17
EPIDEMIOLOGÍA Y ESTACIONALIDAD	18
Factores climáticos y actividad estacional del VRS	18
Actividad de la enfermedad por VRS en Latinoamérica y el Caribe	19
Actividad del Virus Respiratorio Sincital a nivel sub-nacional.....	21
Actividad estacional del Virus Respiratorio Sincital y sus implicaciones en las estrategias de profilaxis	22
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	23
Manifestaciones extrapulmonares	24
Grupos antigénicos, carga viral y su relación con las manifestaciones clínicas.....	24
Predicción de severidad	25
FACTORES DE RIESGO, CO-DETECCIONES Y RIESGO DE ASMA	26
Factores de riesgo	26
Co-detecciones / co-infecciones.....	26
Virus Respiratorio Sincital, Asma y otras complicaciones respiratorias.....	27
Diagnóstico clínico	28
Diagnóstico por laboratorio.....	28
Tipos de muestras clínicas.....	29
Tipos de pruebas.....	30
Diagnóstico por imágenes	33

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL	34
VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DEL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL	35
ANTICUERPOS MONOCLONALES	39
Palivizumab	39
Eficacia.....	39
Seguridad.....	40
Administración e indicaciones.....	40
Nirsevimab	41
Eficacia.....	41
Seguridad.....	42
Administración e indicaciones.....	43
VACUNA	44
Vacuna preF para la mujer embarazada contra la infección por Virus Respiratorio Sincital	44
Eficacia.....	45
Seguridad.....	45
Administración e indicaciones.....	45
RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA (SLIPE) SOBRE EL USO DE ESTRATEGIAS DE INMUNOPREVENCIÓN CONTRA LA ENFERMEDAD POR VRS EN PEDIATRÍA	49

INTRODUCCIÓN

Cada año con el inicio del invierno, muchos países registran un aumento de los casos pediátricos de infecciones del tracto respiratorio inferior (ITRI), y se reporta al Virus Respiratorio Sincitial (VRS) como el principal microorganismo etiológico en lactantes y niños menores de 5 años. (1, 2) Esta dinámica estacional ha permitido en los países donde se presenta, planear estrategias sanitarias y económicas para la preparación de los sistemas de salud y así enfrentar el incremento de atenciones hospitalarias y ambulatorias; sin embargo, en la mayoría de los países tropicales y subtropicales, la circulación del VRS es casi permanente, lo que hace muy difícil predecir su comportamiento e implican un alto costo presupuestario. (3)

Luego de las medidas no farmacológicas instauradas durante la pandemia del COVID-19, se ha observado un aumento en la frecuencia de infecciones respiratorias virales comparándolo con los años previos, (4) además de un incremento en las co-detecciones virales, lo que al parecer se ha relacionado con mayor necesidad de ingreso a Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) requerimiento de ventilación mecánica e infecciones bacterianas concomitantes, afectando principalmente a niños sin factores de riesgo para complicaciones por ITRI. (5-8) Dentro de las hipótesis que se plantean ante este fenómeno, aparece el concepto de “deuda inmunológica”, (9-11) el cual sugiere que durante el cierre total en pandemia, disminuyó la exposición natural (brecha inmunológica) a microorganismos, con el consecuente acúmulo de susceptibles, y se desplazó la edad de infecciones primarias a edades más tardías (edad preescolar o escolar) con exposición simultánea a múltiples virus que circulan en la región. (9-11). El aumento en la incidencia, con cambios en la epidemiología y desplazamiento temporal de los picos respiratorios se refleja en la saturación de los servicios de atención sanitaria convirtiéndose en un serio problema de salud pública. (12, 13)

VRS además de ser la primera causa de ITRI (neumonía y bronquiolitis) con alta tasa de hospitalizaciones y muertes en menores de cinco años, (9) se asocia a episodios sibilantes recurrentes en la infancia y la niñez cuando ocurre la infección en los primeros meses de vida, y aunque aún es tema controversial, potencialmente se asocia con el desarrollo de asma. Además, se reconoce como una importante causa de infección respiratoria grave del adulto y descompensación de enfermedades crónicas como hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia cardíaca congestiva. (14)

El panorama en Latinoamérica y el Caribe es complejo: como se mencionó, en muchos países de la región, los virus respiratorios circulan sin una clara distribución estacional, el colapso del sistema de salud es casi permanente, existe una brecha socioeconómica cada vez mayor con presencia de poblaciones vulnerables como migrantes, grupos étnicos y mujeres cabeza de familia no escolarizadas, existe riesgo de brotes por enfermedades inmunoprevenibles relacionado al descenso de coberturas en inmunizaciones con reporte de más de 1.2 millones de niños con dosis cero (ausencia de inmunización contra DPT1) en el año 2021. (15) Lo anterior tiene impacto directo en la incidencia, tasa de hospitalización y mortalidad por las ITRI no solo hospitalaria sino en el escenario ambulatorio. (3) Lo anterior exhorta a unir esfuerzos para avanzar en la prevención y tratamiento de las ITRI y dentro de ellas las causadas por VRS debe ser una prioridad.

En noviembre del año 2022, la Agencia Europea de Medicina (EMA por sus siglas en inglés) expidió la aprobación de Nirsemivab, un anticuerpo monoclonal de larga duración para la prevención de infección por VRS. En julio del 2023 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos también aprueba dicho medicamento, y en agosto del mismo año, el Comité Asesor en Prácticas de Vacunación (ACIP) publica sus recomendaciones.

En agosto del 2023, la FDA y la EMA aprueban la vacuna RSVpreF (Abrysvo, Pfizer Inc.) para embarazadas entre las 32 y 36 semanas de gestación (FDA) y entre la semana 24-36 (EMA) con indicación de dosis única para prevenir la enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VRS en bebés menores de 6 meses. Esta es ratificada el 22 de septiembre de 2023 por ACIP y el Centro para el control y prevención de enfermedades (CDC) mediante administración estacional (es decir, desde septiembre hasta finales de enero en la mayor parte de los Estados Unidos continental). Desde octubre de 2021, el Grupo de Trabajo Pediátrico/Materno de ACIP ha revisado la epidemiología del VRS y la evidencia sobre la seguridad, eficacia y posible impacto económico de los productos de prevención del VRS pediátricos y maternos, tanto el anticuerpo monoclonal como la vacuna RSVpreF. (16, 17)

En el presente documento se presenta una revisión de la literatura sobre las características generales de la infección por VRS, su impacto global y regional, las manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento, y estrategias de prevención, además de la visión de SLIPE sobre estas.

CONCEPTOS GENERALES SOBRE EL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL

CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS

El VRS es un virus de ARN lineal, monocatenario y de polaridad negativa, perteneciente al Género *Orthopneumovirus*, Familia *Pneumoviridae*, Orden *Mononegavirales*. Sus viriones pueden ser del tipo esférico de un tamaño entre 100-350 nm de diámetro o bien largos con filamentos de 10 μm y 60-200 nm de diámetro. (18, 19) Su único huésped conocido es el hombre, y su transmisión es principalmente por contacto con saliva o gotas. Su nombre común deriva del resultado de la fusión de las células infectadas del epitelio respiratorio, creando formaciones celulares conocidas como sincitios. (20)

El virus presenta un genoma viral de 15 kb, contenidos en 10 genes que codifican 11 proteínas. (20) Desde 3' a 5' los genes incluyen proteínas no estructurales (NS1 y NS2), proteínas de la nucleocápside (N y P), proteína de membrana interna (M1) y tres proteínas superficiales que recubren al virión: proteína pequeña hidrofóbica (SH), proteína de unión (G) y proteína de fusión (F). La proteína M2 contiene sobreposición de su marco de lectura, resultando en la producción de M2.1 y M2.2 y finalmente la proteína larga (L). (21)

La región estructural única de NS1 está involucrada en la regulación de la respuesta inmune, inhibe el interferón tipo I (IFN), la maduración de las células dendríticas y promueve la respuesta inflamatoria. La nucleoproteína (N) es crítica para la unión viral al ARN genómico. La proteína (M1) se encuentra por dentro de la nucleocápside viral y juega un papel de soporte, además de participar en el proceso de transcripción del ARN viral. La proteína (SH) es un canal iónico pentamérico que se cree que está relacionado con la apoptosis retardada de las células infectadas. Como proteína de unión, la glicoproteína G conecta los viriones con las células diana al interactuar con las moléculas de la superficie de la célula huésped, con un alto grado de variación genómica. La proteína F madura, en forma de trímero, es la encargada de mediar la fusión entre la membrana del virus y la membrana de la célula huésped. (22)

VRS posee variabilidad genética, provocada por presiones selectivas, al parecer, la inmunidad poblacional determina la evolución de VRS, genética y fenotípicamente.

Se describen dos grupos antigénicos mayores A y B, que se diferencian principalmente por la secuencia de la proteína G. (23) Para VRS A se han descrito 9 genotipos y para VRS B 32 genotipos distintos. Los genotipos con mayor predominancia son ON1 (del grupo A) y BA9 (del grupo B) que tienen como característica una gran duplicación de nucleótidos, lo que les otorga una importante ventaja evolutiva frente a otros genotipos. (24)

La proteína F es una proteína muy conservada estructuralmente y se considera el principal determinante antigénico, presenta dos conformaciones: antes (preF) y después (postF) de la fusión de las membranas entre el virus y la célula huésped, y para las que se han descrito hasta seis epítomos antigénicos (\emptyset , I, II, III, IV y V). (25)

La capacidad de neutralización de los anticuerpos dirigidos a los epítomos preF es mayor que para los dirigidos a los epítomos postF y es actualmente el principal foco para el desarrollo de vacunas y anticuerpos monoclonales autorizados o en desarrollo. (26)

UNIÓN DEL VRS A LA CÉLULA HUÉSPED

La unión del virión a la célula huésped y la fusión de sus membranas, está mediado principalmente por las moléculas de la superficie mencionadas previamente, SH, G y F. La proteína G interactúa con las moléculas de adhesión de la célula huésped, como el receptor 1 de quimiocinas (CX3CR1), proteoglicano de heparán sulfato (HSPG) y otros glucosaminoglicanos (GAGs) y la anexina II, una proteína de membrana que se encuentra en las células endoteliales de varios tejidos.

La unión de la proteína F con el receptor tipo Toll 4 (TLR4) media la activación de la vía de señalización intracelular NF- κ B y secreción de citoquinas inflamatorias. La molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) promueve la entrada y la infección del VRS al unirse a la proteína F en las células epiteliales. También se ha descrito la unión de la proteína F con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) expresado en la superficie apical de las células epiteliales bronquiales promoviendo la fusión de la membrana del virus con el huésped. (22)

RESPUESTA INMUNE

La infección por VRS causa una respuesta inmune celular y un desbalance entre la respuesta de linfocitos T ayudadores 1 y 2 (Th1/Th2). El grado de predominio de la respuesta Th2 se ha correlacionado con una mayor gravedad de los síntomas, (27, 28) representado por una disminución del interferón gamma (IFN- γ) el cual es el principal mediador de la respuesta Th1. (13, 29) Además, se han postulado otros mecanismos que responden a esta relación en la que se incluyen la disminución de la producción de interferón tipo 1 (IFN-1), del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e IFN- γ por parte de las células T reguladoras y $\gamma\delta$, así como un aumento de diversas interleucinas (IL-4, IL-5, IL-13 e IL-33) producidas por células dendríticas, linfocitos Th2 y células linfoides innatas tipo 2. (13)

Heinonen *et. al.* en un análisis multivariado, reportó que la sobreexpresión de IFN-1 se asoció con menores probabilidades de hospitalización, sugiriendo que las respuestas inmunitarias innatas robustas están asociadas con enfermedad leve por VRS en la población infantil menor de 2 años. (30) Así mismo, Taveras *et. al.* en un estudio que evaluó un perfil de citoquinas en niños menores de 2 años con enfermedad leve o grave por VRS, determinó que en niños menores de 6 meses con concentraciones más altas de IFN en las mucosas, se asoció a una mayor protección frente a la enfermedad grave por VRS (OR 0.38, IC 95% 0.15-0.86). (31)

Estos hallazgos han impulsado buscar nuevas alternativas terapéuticas, para mejorar la producción de IFN como objetivo para prevenir la enfermedad grave.

IMPACTO GLOBAL DEL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL

El impacto de la infección respiratoria por VRS puede ser medido y descrito de diferentes formas incluyendo frecuencia, morbilidad, hospitalizaciones y desenlaces graves, así como por el costo económico directo e indirecto, teniendo en cuenta los días no laborados por los padres, y los años de vida perdidos por discapacidad entre otros. (1, 2)

Li y colaboradores en un metaanálisis (3) evaluaron la incidencia estimada de ITRI por VRS para el año 2019 en población menor de 5 años, registrando a nivel mundial una tasa de 48.8 (UR 37.4-65.9) por 1.000 niños, lo que se traduce en aproximadamente 33 millones de casos de ITRI por VRS por año. Además, encontraron que las tasas de incidencia fueron significativamente mayores en países de bajo y medianos ingresos (**Tabla 1**) y que los lactantes menores de 6 meses de edad presentaron la mayor incidencia: 96.3 (UR 70-168.3) por 1.000 niños por año, agrupando casi el 20% de los casos de ITRI por VRS.

Tabla 1. Tasa incidencia / 1,000 niños por año clasificado según ingreso económico.

Ingreso/Rango etario Tasa (No. episodios)	Bajo	Mediano bajo	Mediano-Alto	Alto	Global
< 3 meses	8* (49.000)	57.1 (895.000)	121.5 (1.085.000)	19.6 (66.000)	51.8 (1.763.000)
< 6 meses	75.9 (921.000)	106 (3.323.000)	130.8 (2.334.000)	29 (194.000)	96.3 (6.554.000)
< 12 meses	78.3 (1.902.000)	111.2 (6.969.000)	108.8 (3.885.000)	38.5 (515.000)	94.6 (12.875.000)
< 60 meses	49.3 (5.738.000)	51.4 (15.913.000)	55.2 (10.079.000)	24,3 (1.657.000)	48.8 (33.028.000)

* Sólo 2 estudios disponibles, Adaptada de: Li, You et. al. (3)

Respecto a las tasas de hospitalización por ITRI con detección de VRS en menores de 5 años, los países industrializados registran tasas similares respecto a los países en vías de desarrollo: 6.1 por 1.000 niños por año y 5.9 por 1.000 niños por año respectivamente. Esta diferencia se incrementa si se evalúa el rango etario entre los 0-6 meses, con tasas de 19.3 por 1.000 niños por año para países en vía de desarrollo y 29.3 por 1.000 niños por año en países industrializados (**Tabla 2**). (3) En la cohorte RESCEU, (32) uno de cada 56 niños nacidos en la Unión Europea se hospitalizó por ITRI por VRS en el primer año de vida con incidencia de infección del 26,1% y de infección atendida médicamente del 15,1%. Igualmente, Zar y colaboradores, (33) en un seguimiento prospectivo de una cohorte en Suráfrica de más de 1200 niños por 24 meses reportaron 851 casos de ITRI, con una incidencia 0,41 episodios/niño-año, una frecuencia de hospitalización del 20% y una letalidad del 0,5%. En el 21% de los casos se detectó VRS.

Tabla 2. Tasa Hospitalización / 1.000 niños por año clasificado según ingreso económico.

Ingreso/Rango etario Tasa (No. episodios)	Bajo	Mediano bajo	Mediano-Alto	Alto	Global
< 3 meses	10.6 (64.000)	31 (485.000)	26.4 (236.000)	34.7 (116.000)	24.7 (841.000)
< 6 meses	7.9 (96.000)	27.9 (873.000)	24.3 (434.000)	28.4 (190.000)	20.2 (1.376.000)
< 12 meses	9.6 (234.000)	17.5 (1.095.000)	18.7 (669.000)	22 (294.000)	15.9 (2.170.000)
< 60 meses	3.5 (411.000)	6.2 (1.908.000)	6.2 (1.139.000)	6.0 (409.000)	5.3 (3.567.000)

Adaptada de: Li, You et. al. (3)

En relación con los días de uso de camas hospitalarias anuales por ITRI por VRS, se observó que fue de 1.5 a 3.5 veces mayor en menores de 5 años y de 2.3 a 9.3 veces mayor en menores de 3 años respecto a otros patógenos. (34)

DETERMINANTES SOCIALES E IMPACTO SOBRE LA MORTALIDAD GLOBAL POR VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL

En el año 2016, se estimó a nivel mundial, que las ITRI fueron la principal causa de muerte en niños menores de cinco años, lo que corresponde al 13,1% del total. Entre los diversos microorganismos, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) ocupó el primer lugar, seguido por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), ambas infecciones inmunoprevenibles. El VRS se sitúa en tercer lugar con un 6,3% (95%, UI 3,58-10,17) de las muertes por ITRI, equivalente a aproximadamente 41.000 casos. (35)

La tasa de mortalidad hospitalaria relacionada a VRS está directamente relacionada con el nivel socioeconómico del país evaluado; los países con medianos y bajos ingresos registran tasas más altas que los países de altos ingresos: 1.8 (95%, IC 0.5-3.1) por 100 niños y 0.1 (95%, IC 0.1-0.2) por 100 niños por año respectivamente, siendo la población menor de un año la más afectada, con concentración de más del 95% del total de todas las muertes (**Tabla 3**). (36). Es importante señalar que 25% de estos fallecimientos ocurrieron fuera de un establecimiento sanitario.(37)

Tabla 3. Porcentaje de casos fatales hospitalarios por ITRB-VRS según nivel de ingreso.

Ingreso / % Casos fatales hospitalarios por ITRB-VRS (No. fallecidos)	Bajo	Mediano bajo	Mediano-Alto	Alto	Global
< 3 meses	2,6 (1.000)	1,8 (8.500)	0,7 (1.800)	< 0,05 (< 50)	1,0 (8.100)
< 6 meses	2,4 (2.300)	1,7 (15.100)	0,8 (3.400)	< 0,05 (100)	1,0 (13.300)
< 12 meses	1,5 (3.500)	1,5 (16.500)	0,8 (5.600)	0,1 (400)	0,9 (20.500)
< 60 meses	1,4 (5.600)	0,8 (14.600)	0,6 (6.800)	0,1 (500)	0,7 (26.300)

Adaptada de: Li, You et. al. (3)

El grupo de autores considera que estas diferencias observadas tanto en incidencia como en hospitalización y mortalidad en los países de bajo-medianos ingresos, pueden ser explicada por múltiples factores dentro de los que se puede señalar las políticas de prevención de enfermedad que son heterogéneas y dependientes de las grandes brechas sociales, el sesgo en el reporte real de casos que se basa en centros centinelas o datos locales, la dificultad para el acceso a centros sanitarios y la baja capacidad hospitalaria para diagnóstico oportuno y tratamiento.

PANDEMIA POR SARS-COV-2 Y CAMBIOS EN LA ESTACIONALIDAD

Durante la pandemia por SARS-CoV-2, declarada a inicio del año 2020, se implementaron medidas preventivas para disminuir la morbimortalidad, como el distanciamiento social, el cierre prolongado de colegios y uso de mascarilla. (38, 39) Estas medidas afectaron en forma indirecta la circulación de virus respiratorios, incluyendo VRS, durante los años 2020-2021, (40) con una disminución significativa en la incidencia, tasas de hospitalización y de mortalidad de los menores de 5 años durante este periodo. (41) Posterior al retiro paulatino de estas medidas, se registró un incremento en los casos de ITRI por VRS. Durante los años 2021-2022, se evidenció un pico de incidencia fuera de la estacionalidad clásica previa a la pandemia y para la temporada de los años 2022-2023, con un ascenso pronunciado de los casos y un inicio más temprano de la temporada. (12, 42) Este cambio en la estacionalidad dificultó la coordinación para el inicio de la administración de la inmunoprofilaxis con palivizumab en los niños de mayor riesgo, registrando un aumento en la tasa de hospitalización en este grupo. (43) Este fenómeno debe ser considerado en la vigilancia y planificación de futuras estrategias de prevención.

COSTOS CON RELACIÓN AL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL

Los costos con relación a la atención de niños con infección por VRS pueden diferir en forma considerable entre países, en especial si se consideran los costos directos e indirectos.

Zhang y colaboradores en una revisión sistemática y metaanálisis, evaluaron los costos a nivel global y regional en la atención de ITRI por VRS. Se registró un costo para pacientes hospitaliza-

dos en países de altos ingresos entre 850 y 33.385 dólares estadounidenses (USD) por episodio por paciente, con una estadía hospitalaria promedio de 3 días (95% IC 3.03-3.15). Por otro lado, en países de medianos ingresos, los costos son significativamente inferiores y rondan entre 87 y 634 USD por episodio por paciente, con un promedio de 6.4 (95%, IC 6.36-6.46) días de hospitalización. En relación con los pacientes ambulatorios, se registraron costos entre 254-1.131 y 63-334 USD en países de altos ingresos y medianos ingresos respectivamente. Cabe señalar que en este estudio se excluyó África por ausencia de estudios de costos que pudieran ser comparables y en la región de las Américas no se incluyeron estudios latinoamericanos para el análisis. (44)

En relación con los costos asociados a la prevención, específicamente al uso palivizumab, múltiples estudios han demostrado que es una medida costo efectiva en la prevención de VRS en la población de recién nacidos prematuros (RNP), tanto en años de vida ajustado por calidad como en costos por hospitalización. (45) Las formas de financiamiento (presupuesto nacional de salud, uso de fondo para fármacos de alto costos, financiamiento privado), acceso al fármaco (público y/o privado) y criterios de administración (RNP con o sin factores de riesgo, edad máxima de administración) varían según los países, motivo por el cual es difícil estimar costos totales en atención que nos permitan comparar las distintas realidades. En Latinoamérica, el costo estimado del vial de Palivizumab (Synagis®) 100mg/ml varía entre los 650 a los 1,650 USD, lo que se traduce en un valor promedio de 5500 y 14000 USD por RNP tratado dentro del primer año de vida.

IMPACTO REGIONAL DE LA INFECCIÓN POR VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL

INCIDENCIA Y FRECUENCIA

En la región, las tasas de infección por VRS se han calculado respecto a morbilidad hospitalaria (bronquiolitis/neumonía o tracto inferior) porque usualmente son muestras recogidas en hospitales centinelas. Una revisión sistemática del año 2022 describió diferentes incidencias por país, con cifras que oscilaron entre 47,5 por cada 1.000 niños por año como es el caso de Argentina hasta 52,2 por 1,000 niños por año en Panamá. Las mayores tasas de infección se describen en Eswatini (Sur de África) con 83,4 casos por 1.000 niños por año y las menores en Asia, específicamente en China con incidencias de 40,3 por 1.000 niños por año (**Tabla 4**). (3)

Tabla 4. Tasas de incidencia por infección por VRS en Latinoamérica.

País	Incidencia (por 1,000 niños por año)	Número de episodios
Argentina	47,5 (35,1–64,4)	177.889 (131.258–241.085)
Costa Rica	47,6 (35,1–64,5)	16.705 (12.326–22.640)
Chile	47,7 (35,2–64,7)	56.448 (41.651–76.501)
México	48,0 (35,4–65,1)	530.334 (39.316–718.739)
Bolivia	48,5 (35,8–65,7)	57.480 (42.412–77.900)
Colombia	48,7 (35,9–66,0)	181.578 (133.981–246.085)
Ecuador	48,9 (36,1–66,3)	81.335 (60.014–110.229)
Brasil	49,2 (36,3–66,7)	717.437 (529.373–972.311)
Panamá	52,2 (38,5–70,7)	20.293 (14.974–27.503)

Adaptada de: (3)

VRS es la primera causa de ITRI en todos los países de la región: datos de vigilancia de circulación del Instituto de Salud Pública de Chile describen entre el 2019 y 2022 un porcentaje de positividad del total de muestras en centros centinela del 25%, 0,2%, 10%, y 27% respectivamente, (46) para la semana 22 de 2023, los casos de VRS fueron 122% más altos en comparación con el mismo período de 2022 y para la semana 33 de 2023, representó el 38,6% de todas las detecciones virales. (47) En Argentina, durante el 2023, se presentó un aumento del 56% de los casos de VRS en comparación con el mayor número de casos para este mismo período (2019). (48) En Brasil, para el primer semestre de 2023, el VRS representó el 45,7% entre los casos con resultado positivo. (49) En Colombia, para la semana 32 del 2023, los centros centinela reportaron un porcentaje de positividad del 23,5% para VRS en la población general, alcanzando un 33,5% en menores de 5 años. (50)

HOSPITALIZACIÓN Y MORBILIDAD

En países con ingresos similares a los de Latinoamérica, se describen diferentes tasas de hospitalización de acuerdo con el grupo de edad. En general, se calcula que, dentro de los primeros seis meses de vida, más del 60% de los ingresos por infección respiratoria aguda son debidos a VRS. El grupo de 28 días a menores de 3 meses presenta la mayor frecuencia de hospitalización, con una tasa estimada de 29.6 (12.2-72.1) por 1.000 niños por año, seguido del grupo de 3 a 6 meses (20.6 (11.8-36.0)), 0 a 28 días (18.1 (7.3-44.9)) y 6 a 12 meses (12.1 (6.6-22.1)). En el grupo de 12 a 60 meses se presenta una menor incidencia de hospitalización calculada en 1.5 (0.8-2.8) hospitalizaciones por cada 1.000 niños. (3) En 2019, en Argentina, del total de pacientes hospitalizados por VRS, el 35% fueron menores de 6 meses, 27% de 6 a 12 meses, 19,5% de 12 a 24 meses y 18% fueron mayores de 24 meses, es decir el 61% de las hospitalizaciones se presentaron en menores de 12 meses. (51) En una revisión sistemática y metaanálisis, que incluyó 74 estudios de países Latinoamericanos como Argentina, Brasil, Chile, México y Uruguay, se reportó una mayor frecuencia de VRS como causa de ITRI en menores de 11 meses, con una prevalencia de 41,5% (95% CI 32.0-51.4) en menores de 11 meses en comparación a un 10,2% (95% CI 4.5-17.8) para niños entre los 5 y 14 años. (52)

Otro estudio en la región describe que, en menores de dos años hospitalizados por ITRI, el VRS representó el 60% de los casos, y en menores de un año representó el 84%. De los pacientes hospitalizados por VRS menores de 2 años, el 78,5% fueron pacientes previamente sanos y de los que tuvieron necesidad de UCIP, 75% no presentaba factores de riesgo. (53) González-Ortiz A y colaboradores en México, describieron una menor frecuencia de comorbilidades en pacientes pediátricos hospitalizados por VRS en comparación a otros virus (14,3 frente a 26,4%, respectivamente; $p < 0.001$), destacando la importancia que tiene el VRS en pacientes sin patologías o comorbilidades de base. (54)

VRS también ha sido asociado con exacerbación de patologías respiratorias o condiciones médicas de base, un estudio en Brasil, describió al VRS como la segunda causa de infección en niños con fibrosis quística, con un porcentaje de positividad de 24%, mientras rinovirus fue detectado en el 28% de los pacientes. (55)

En Colombia a partir de los datos epidemiológicos de los registros de morbilidad y mortalidad de infecciones respiratorias del sistema de vigilancia del Instituto Nacional de Salud (INS) en menores de 5 años con ITRI por VRS confirmado, se reportó en el 2022 que el 17,2% tuvieron enfermedad grave por VRS y 7,6% presentó insuficiencia respiratoria; dentro de los principales predictores de falla ventilatoria se identificó la edad menor a 6 meses (OR: 4.58 (IC 95%: 1.06-19.79; $p=0.041$), bajo estrato socioeconómico (OR: 1.78 (IC 95%: 1.06-2.99; $p=0.028$), y desnutrición (OR: 3.99 (IC 95%: 1.25-12.72; $p=0.019$), (56) similar a lo descrito en diferentes series latinoamericanas en donde ser menor edad, con comorbilidades, exposición a tabaquismo y desnutrición se han asociado a mayor riesgo de ingreso a UCIP. (53, 54)

En México, se describe necesidad de ingreso a UCIP en 5% de los casos (54, 57) y en Argentina el 72% de niños menores de 2 años ingresados por ITRI a UCIP fueron debidos a VRS. (53)

La duración media de la estancia hospitalaria por VRS en niños es variable según la presencia o no de comorbilidades, en Latinoamérica, en pacientes con factores de riesgo para enfermedad respiratoria grave fue de 12.8 (IC 95% 8.9-16.7) vs. 7.3 (IC 95% 6.1-8.5) días en niños previamente sanos. (52) En Argentina la mediana de duración de la estancia hospitalaria fue de 5 días (RIC: 6-9), siendo significativamente mayor en pacientes con infección respiratoria más severa (RIC: 18-46.5), $p < 0.001$. (53) En México se describen 5.5 días de estancia en niños con condiciones de

riesgo vs. 4.6 sin factores de riesgo. (57) Otra serie en Colombia describe una duración de 5.8 días de estancia. (58) El VRS, sumado a otros factores de riesgo como prematuridad e hipoxemia, ha sido asociado en nuestra región como un factor de riesgo independiente para prolongar la estancia hospitalaria en pacientes con bronquiolitis (OR 1.92; 95% IC 95% 1.02-3.73; $p=0.048$). (59)

Las hospitalizaciones por VRS también tienen impacto en la prescripción de antimicrobianos; en Argentina, se ha descrito uso de antibióticos en niños hospitalizados por VRS hasta en un 70,4% de los casos. (53) En México, el uso de antibióticos se ha descrito en 66% de los casos que no requieren ingreso a UCIP y en el 80,8% de los casos graves. (54)

También se debe mencionar el potencial impacto de VRS en las infecciones intrahospitalarias en pacientes pediátricos; en México, Comas-García A y colaboradores, describieron un aumento en la duración de la hospitalización de 8.5 días (mediana de 44 días; RIC: 39-64.5) en recién nacidos, en comparación con aquellos sin infección por VRS (mediana de 35,5 días; RIC: 26.5-52.5). Adicionalmente los pacientes con infección nosocomial por VRS recibieron antibióticos (95,8% frente a 70,8%; $p=0.048$) y requirieron ventilación mecánica (625% frente a 20,8%; $p=0.003$) con más frecuencia que aquellos sin infección nosocomial por VRS. (60)

COSTOS

La distribución de los montos de hospitalización por infección por VRS, se atribuyen a los costos de habitación (31,5%), de medicamentos (21,8%), los gastos indirectos (15%) y los estudios de laboratorio que representan el 9,3% del total de los costos. (61)

Dentro de los costos directos diarios analizados por paciente, se describen como los de mayor carga, la estancia hospitalaria (23.9 USD), el uso de nebulizaciones (20.6 USD), necesidad de dispositivos médicos (10.6 USD), valoración por especialistas (10.4 USD), terapia respiratoria (5.0 USD) y estudios de laboratorio (3.9 USD) entre otros. Así mismo, se estima que los costos indirectos, atribuidos a la necesidad de los padres o cuidadores de permanecer en compañía del paciente representan 17 USD al día aproximadamente. (62)

Los costos por infecciones por VRS han sido descritos en la región, con un valor de US\$518.0 (217.0-768.9) para pacientes hospitalizados en camas generales de pediatría, de US\$1.305.2 (1.051.4-1.492.2) para los admitidos a unidad de cuidado intermedio pediátrico y de 2.749.7 (1.372.7-4.159.9) a los ingresados a UCIP. (63) Otros autores han descrito los costos al día de las infecciones en pacientes con VRS no hospitalizados en US\$171, los costos en pacientes hospitalizados con y sin factores de riesgo de US\$15 vs. 840. (64)

En un estudio de costos realizado en Colombia se describió que muchas de las intervenciones realizadas al paciente con bronquiolitis por VRS son innecesarias, dentro de ellos la realización de paraclínicos y el uso de medicamentos como antibióticos β -lactámicos, broncodilatadores, corticoides y adrenalina, estrategias no incluidas en las guías de práctica clínica. (61, 62)

Una revisión sistemática de la carga económica del VRS en países de ingresos medio-altos, que incluye estudios de China, Malasia, México y Colombia, analizó los costos relacionados al tratamiento, diagnóstico, atención de diferentes servicios para el 2022. (65) Los costos totales en un pabellón de pediatría fueron de 709 USD con datos de Colombia y de 3815 USD en pacientes con necesidad de manejo en UCIP en México. Aunque no hay consenso sobre el principal factor de costos, la mayoría de los estudios incluidos describieron que los medicamentos utilizados representaron más del 30% del precio total de atención. (62)

En Colombia, teniendo en cuenta el costo total de la infección por VRS en niños menores de dos años y la frecuencia de la infección, se estima que en el 2018 se invirtió cerca de 64.443.616 USD al año, equivalente a más del 0,7% del gasto total en salud en el país para ese año. Si se calcula el costo por el método del capital humano por pérdida de productividad de los padres, los gastos indirectos se calcularon en 17.2 USD por cada día de hospitalización de un menor, considerando que en Colombia hay alrededor de 361.332 casos anuales de ITRI debido a VRS. Se calcula que por costos indirectos este rubro representa más de 6 millones de USD por día. (62)

En neonatos con infección asociada a la atención en salud por VRS los gastos hospitalarios se han descrito un 41,9% más altos en comparación con aquellos sin la infección, el aumento de costos fue más notable en cargos por pruebas de laboratorio, de imágenes y en gastos adicionales como uso de oxígeno, insumos médicos, transfusiones y costo por día de cama; se estima que en este escenario la infección por los costos directos hospitalarios totales aumentaron en más del 200%. (60).

AÑOS DE VIDA PERDIDOS ASOCIADOS A DISCAPACIDAD (AVAD)

Los “años de vida ajustado por discapacidad” (DALY, por sus siglas en inglés o AVAD en español) representan una medida basada en el tiempo, es decir, años de vida perdidos debido a mortalidad prematura más los años de vida perdidos debido al tiempo vivido en estados de salud inferior al óptimo (discapacidad), o años de vida saludable perdidos debido a la discapacidad.

El Estudio Global de Carga de Enfermedades, Lesiones y Factores de Riesgo (GBD), estima que las ITRI representan un total de 103 millones de años de vida ajustados por discapacidad. (66) En Colombia se calcula que los AVAD atribuibles a ITRIs en 2015 fueron 1.07 por 10.000 para todas las edades, no siendo exclusivo para VRS. Villamil y colaboradores calcularon los años de AVAD para el VRS en niños menores de 2 años en Colombia, encontrando que la tasa estimada fue de 20 AVAD / 1,000 persona por año (IC 95% 16-27) y que el 63% fueron en niños entre 1 y 2 años. Esto quiere decir que en Colombia el VRS en menores de 2 años genera más años de vida perdidos que muchas otras enfermedades como cáncer de cuello uterino en mujeres entre 45 y 59 años que representa 1.6 AVAD por 1.000 habitantes, epilepsia en población entre 30 y 44 años o leucemia en niños entre 5 y 14 años, que representan 1 AVAD por 1.000 habitantes cada una. (67)

MORTALIDAD

En Latinoamérica, se describe una mortalidad por VRS del 1,7% (IC 95% 1.2-2.4) en los primeros 2 años de vida. (52) En Colombia, se ha descrito en niños con infección confirmada por VRS, muerte en 0,7% de los casos (56) con un porcentaje similar (0.8%) en una serie Argentina de 372 niños menores de 2 años hospitalizados, (53) y una cifra en México de 0,7% para el periodo 2009-2015 y de 1,9% para 2022-2023, (57) similar a un periodo anterior (2012 – 2015) de 0,7%. (54) En Brasil, para el primer semestre del 2023, el VRS se identificó en el 10,4% de los casos entre las defunciones presentadas por infección respiratoria. (49)

En Bogotá, en el 2022, se registraron 90 casos de muertes por ITRI en población pediátrica, con identificación de etiología en el 81% de los casos. Se describió la presencia de VRS en 39,7% de los casos. (50)

En países en vías de desarrollo, se describe una proporción importante de muertes por VRS de forma extrahospitalaria. La proporción de muertes neonatales es mayor en la comunidad (29%,

46/156) que en el hospital (12%, 57/473, $p < 0.001$), posiblemente relacionada con dificultades para identificación de signos de alarma, y limitación para la consulta. (37) Caballero y colaboradores en Argentina describieron la frecuencia de muertes en casa entre mayo de 2016 y abril de 2017 con identificación de VRS en 11 de 114 casos (9.6%) en menores de 5 años durante un período de 12 meses, y en 11 de 37 fallecimientos (29.7%) durante la temporada respiratoria. La tasa de mortalidad en el hogar asociada con la detección de VRS fue de 0.26 muertes / 1.000 nacimientos vivos (IC 95%, 0.08-0.45). (68) Se debe mencionar que se estima a nivel global que sólo el 26% de las muertes atribuibles al VRS ocurren en hospitales en niños de 0 a 60 meses de edad; es decir, que se presentan al menos tres muertes en la comunidad por cada muerte hospitalaria, asociada a una ITRI por VRS. (3)

EPIDEMIOLOGÍA Y ESTACIONALIDAD

FACTORES CLIMÁTICOS Y ACTIVIDAD ESTACIONAL DEL VRS

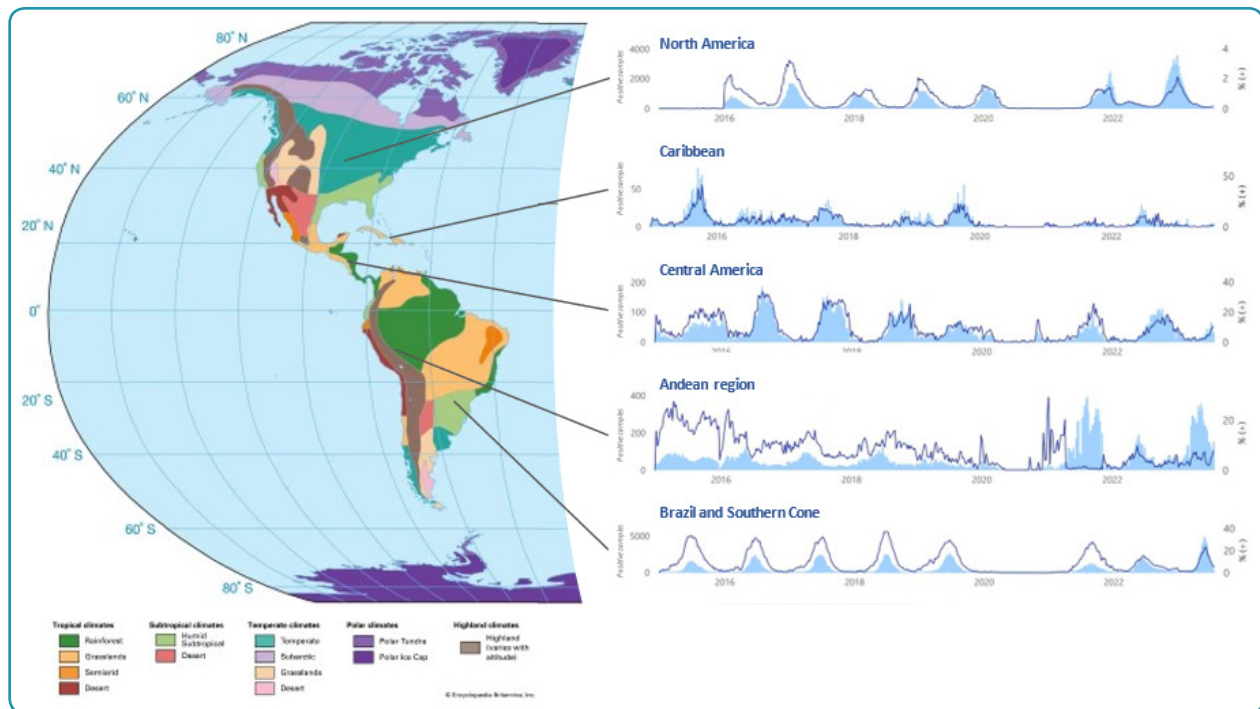
El riesgo de enfermedad severa por VRS está relacionada a ciertas características clínicas del paciente como la edad, genética, antecedente de prematuridad, exposición a pares y al patógeno, (69) siendo esta última más predecible por los patrones estacionales alrededor del mundo. (70, 71) La actividad del virus aumenta durante el invierno en las regiones con estacionalidad marcada, sin embargo, este comportamiento es menos evidente en zonas cercanas al ecuador, con picos que pueden ocurrir más tardíamente cuando se compara con otros países (**Figura 1**). (70, 72)

Las zonas de América Latina y el Caribe (LATAM&C) se caracterizan por mayores temperaturas promedio, mayor humedad y cambios menos marcados entre estaciones. (73) Dichas condiciones ambientales resultan en una mayor exposición a gotas tanto en el ambiente como en superficies, que conlleva además a un aumento de la sobrevivencia del virus en estos medios. (74-76) Debido a la diseminación del virus principalmente por contacto directo o indirecto, la sobrevivencia en superficies es determinante en la transmisión, (75) y podría ser una causa de los patrones de temporalidad menos definidos en zonas como LATAM&C. (77)

Otros posibles mecanismos que pueden explicar la estacionalidad del VRS son los cambios en el comportamiento social de la población en épocas determinadas, sabiendo que durante los meses de invierno y por las diferentes celebraciones que se llevan a cabo en dichas fechas, hay mayor aglomeración de personas, aumentando la transmisibilidad del virus y la sobrevivencia de este. Se sospecha que la deficiencia de vitamina D durante el invierno, la deshidratación de la mucosa nasal y respiratoria hacen además al hospedero más susceptible a infecciones. (80-83) Sin embargo, cada una de estas características puede jugar un papel importante en la determinación de la estacionalidad de VRS, sin poder identificar uno como la más prevalente o de mayor peso para explicar dicho fenómeno.

Al compararlo con el virus de la influenza, la estacionalidad del VRS está muy bien definida alrededor del mundo, sugiriendo una influencia sustancial de factores ambientales para la transmisión. (84) En países donde se supervisa el comportamiento del VRS e influenza, se ha notado que usualmente, el VRS antecede los casos de infección por virus de influenza en 6-8 semanas. (85)

Figura 1. Variaciones en actividad estacional del VRS de acuerdo con la zona climática y las subregiones de las Américas.



Referencia: (70, 78, 79)

ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD POR VRS EN LATINOAMÉRICA Y EL CARIBE

Los países del hemisferio norte tienen la mayor incidencia de infección por VRS entre los meses de septiembre y enero, (85) mientras que, en el hemisferio sur, dichos casos aumentan entre los meses de marzo y junio e incluso hasta agosto, asociado a las temperaturas frías, y en las regiones tropicales en los meses durante la estación lluviosa, con actividad residual durante todo el año. (85-87) La mayoría de los países tienen una estacionalidad de 5 a 6 meses, sin embargo, existe una excepción en el patrón de la enfermedad en países con humedad cercano al **área ecuatorial, donde la actividad viral puede ser prolongada.** (85) Pequeñas variaciones entre temporadas se han descrito en el inicio, pico y fin de la estación de VRS, que puede variar de 1-3 semanas año a año. (85) Patrones irregulares o distintos y brotes fuera de la estacionalidad pueden ocurrir, tal y como se observó en la etapa posterior a la pandemia por el Covid-19.

Datos epidemiológicos de América Latina han sido publicados por una cantidad limitada de países (**Tabla 5**). La vigilancia continua de la infección por VRS es limitada, y los datos disponibles pueden variar de año a año. (85, 88, 89) Las tasas reportadas en la región varían de 3 a 46.3%, siendo la mayor incidencia en niños menores de 1 año (**Tabla 5**).

Tabla 5. Epidemiología del VRS en niños de países de Centroamérica y Suramérica.

País	Período	Grupo de edad	Muestra	Definición de caso	Positividad de VRS (%)	Estacionalidad
Argentina (90)	2007-2016	Todas las edades	496789	Basado en vigilancia Hospitalizado y ambulatorio: síntomas respiratorios altos y bajos	3-32	Abril a agosto Pico en junio
Argentina (91)	2000-2013	Todas las edades	4798	Hospitalizado: síntomas respiratorios bajos	81.8	Pico mayo a julio
Brasil (92)	2012-2013	Menor de 2 años	507	Hospitalizado: síntomas respiratorios bajos	40.2	Pico junio-julio y febrero-marzo
Brasil (93)	2009-2013	Todas las edades	696	Ambulatorio: síntomas respiratorios altos y bajos	10.1	No mencionado
Brasil (94)	2009-2013	6-23 meses	560	Ambulatorio: síntomas respiratorios altos y bajos	24.8	Todo el año VRS A: pico agosto-enero VRS B: pico marzo-junio
Brasil (89)	2005-2012	Menor de 5 años	12501	Hospitalizado y ambulatorio	11.6	No mencionado
Chile (95)	1994-2002	Niños	695	Hospitalizado: síntomas respiratorios bajos	-	No mencionado
Chile (96)	1989-2000	Todas las edades	4618	Hospitalizado: síntomas respiratorios bajos	14-88	Junio-octubre Pico julio-agosto
Chile (86)	2017-2019	Todas las edades	1134	Hospitalizado	-	Abril-noviembre Pico junio-agosto
Colombia (97)	2005-2006	Menor de 1 año	717	Hospitalizado: síntomas respiratorios bajos	30	Todo el año Pico varía según la localización geográfica
Colombia (58)	2015-2016	Menor de 2 años	417	Hospitalizado: síntomas respiratorios bajos	46.3	Pico abril-agosto y noviembre-enero
Colombia (98)	2009-2013	Menor de 3 años	13488	Hospitalizado: síntomas respiratorios bajos	33.8	Todo el año Pico marzo-mayo
Costa Rica (99)	2008	Niños	578	Hospitalizado: síntomas respiratorios altos y bajos	34	Julio-noviembre Pico septiembre
Ecuador (100)	2009-2016	Todas las edades	41172	Hospitalizado: síntomas respiratorios altos y bajos	9.5	Todo el año Pico marzo
Ecuador (101)	2008-2010	2-59 meses	406	Hospitalizado: síntomas respiratorios bajos	39.2	Todo el año Pico febrero-abril
El Salvador (102)	2014-2017	Menor de 2 años	696	Hospitalizado y ambulatorio: síntomas respiratorios altos y bajos	26.3	No mencionado

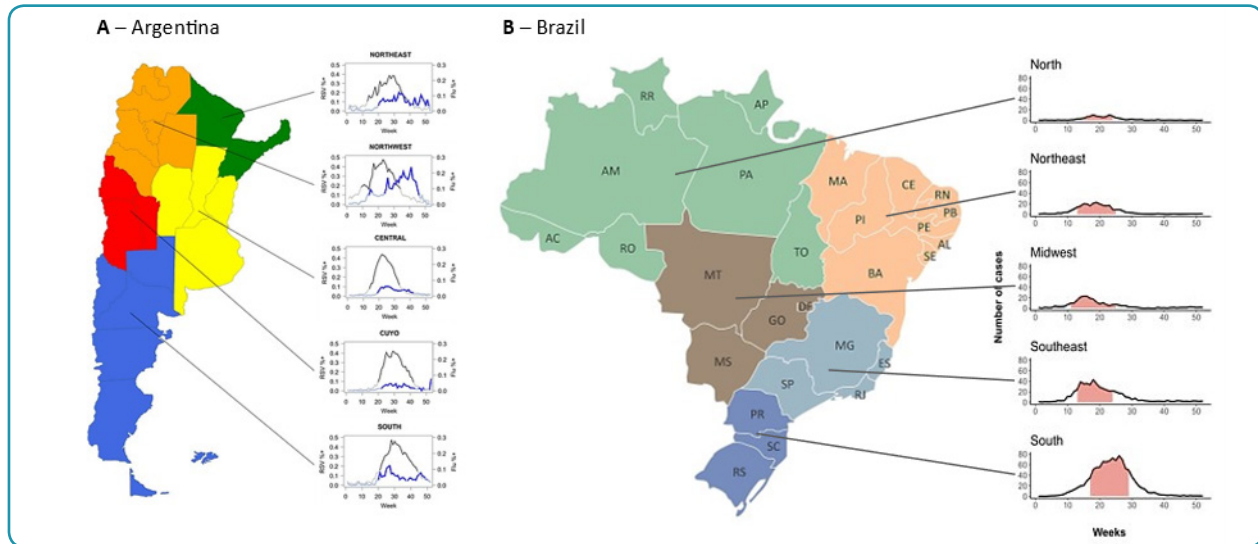
México (103)	2010–2014	Todas las edades	1929	Hospitalizado y ambulatorio: síntomas respiratorios altos y bajos	20.7	August–March Peak: October–December
México (104)	2004–2008	0-18 años	2797	Hospitalizado y ambulatorio: síntomas respiratorios altos y bajos	9.5	Agosto-marzo Pico octubre-diciembre
México (105)	2003–2005	Menor de 3 años	616	Hospitalizado: síntomas respiratorios bajos	24.8	No mencionado
México (106)	2010–2013	1-60 meses	1404	Hospitalizado: síntomas respiratorios bajos	23.7	Agosto-marzo Pico octubre-enero
Nicaragua (107)	2011–2014	Menor de 2 años	833	Hospitalizado y ambulatorio: síntomas respiratorios altos y bajos	34.7	Todo el año Pico setiembre-noviembre
Panamá (102)	2014–2017	Menor de 2 años	871	Hospitalizado y ambulatorio: síntomas respiratorios altos y bajos	26.3	No mencionado
Perú (108)	2009–2011	Menor de 3 años	892	Ambulatorio: síntomas respiratorios altos y bajos	23	No mencionado
Perú (109)	2009–2010	Niños	717	Hospitalizado y ambulatorio: síntomas respiratorios altos y bajos	15.3	No mencionado
Perú (110)	2009–2011	Menor de 3 años	4475	Ambulatorio: síntomas respiratorios altos y bajos	3	No mencionado
Puerto Rico (111)	2007–2010	Menor de 2 años	4678	Hospitalizado y ambulatorio: síntomas respiratorios altos y bajos	-	Setiembre-diciembre Pico octubre-noviembre
Surinam (112)	2016–2017	Todas las edades	1096	Hospitalizado y ambulatorio: síntomas respiratorios altos y bajos	19.4	Todo el año
Venezuela (113)	2005–2006	Todas las edades	102	Hospitalizado y ambulatorio: síntomas respiratorios altos y bajos	32.6	No mencionado

Referencia: Adaptado de (114)

ACTIVIDAD DEL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL A NIVEL SUB-NACIONAL

Los resultados locales podrían representar de forma errónea la actividad del VRS en un país o en una región, como se observa en algunos resultados publicados en Brasil y Argentina (**figura 2**). (89, 90, 115) En estos países, el inicio de la estación del VRS puede variar incluso semanas entre regiones. Estaciones estables se han descrito en Chile, donde experimentan un clima templado en la mayoría de su territorio. La estación del VRS tiende a preceder el inicio de la circulación del virus de Influenza a nivel nacional y regional. (115)

Figura 2. Estación semanal regional del VRS e Influenza según región geográfica en Argentina (A) y Brasil (B).



Mapas no tienen la misma escala, Referencia: (90, 115)

ACTIVIDAD ESTACIONAL DEL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL Y SUS IMPLICACIONES EN LAS ESTRATEGIAS DE PROFILAXIS

El diseño de estrategias y campañas de vacunación y profilaxis en los países de LATAM&C, donde existen tantas variaciones latitudinales y una compleja estacionalidad del virus, es todo un reto, ya que como se mencionó previamente, la variabilidad en la incidencia de casos durante el año en los diferentes lugares es poco predecible. (88) Entender esta heterogeneidad es crucial para el desarrollo de medidas de control y la disposición de los recursos en los hospitales y servicios de emergencia. (116) A pesar del creciente esfuerzo por mejorar las redes de monitorización alrededor del mundo, las descripciones de los patrones de infección por VRS son limitados en países en desarrollo y regiones de Asia. (88) En las regiones tropicales, la información es también escasa, y no se pueden realizar análisis certeros de los patrones de estacionalidad y efecto climático durante el tiempo.

En países con bajos ingresos económicos, pero con datos confiables de vigilancia de la enfermedad y estacionalidad, el uso de anticuerpos monoclonales como el palivizumab (Synagis® como marca comercial), o nuevos anticuerpos monoclonales de larga acción como nirsevimab (Beyfortus®) (117-120) y la vacunación materna con la vacuna contra preF del VRS (Abrysvo®) (121, 122) como medidas de prevención y profilaxis de la enfermedad, que puedan ser utilizadas y programadas de acuerdo a los patrones de circulación locales del virus, pueden aumentar considerablemente la relación costo-beneficio de estas estrategias. (123) Estas medidas preventivas pueden también reducir el riesgo de sobreinfección bacteriana y, por lo tanto, la exposición a tratamiento antibiótico de forma innecesaria. (122)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El VRS es el principal agente que produce infecciones del tracto respiratorio inferior y también la causa principal de hospitalizaciones por afecciones respiratorias en niños. (124) Alrededor del 80% de ITRI que ocurren en menores de un año son causadas por este virus, con un incremento de los casos entre los 2 y 3 meses de edad. (125) La variabilidad de las manifestaciones clínicas parece ser un *continuum* donde la inmadurez de la respuesta inmune del huésped juega un papel fundamental.

La infección por VRS está asociada a una variedad de manifestaciones clínicas que van desde síntomas leves similares al resfriado común, hasta enfermedades más graves que pueden ser fatales. Por lo general, los lactantes infectados con VRS desarrollan una enfermedad leve del tracto respiratorio superior durante su infección inicial, incluyendo síntomas como la tos, secreción nasal, fiebre y ocasionales sibilancias. La mayoría de estos episodios resuelven sin complicaciones, y la mayoría de los niños se recuperan entre los 8-15 días. (126)

La bronquiolitis (BQL) es la presentación clínica más común, pero también se puede presentar como neumonías o laringotraqueobronquitis (CROUP). El compromiso del tracto respiratorio inferior sucede entre el 15-50% de los lactantes y niños pequeños con infección primaria por VRS, donde 1-3% de la cohorte anual de nacimientos ameritan hospitalización, siendo los niños entre 2 y 6 meses los de mayor riesgo. Un 5-10% de los lactantes hospitalizados presentan enfermedad lo suficientemente grave como para requerir manejo en una UCI. (127). Se han descrito 4 fenotipos en bronquiolitis, de ellos, los más asociados a VRS son el B que es el que se presenta con sibilancias por primera vez sin antecedente de eczema y el C que es el más grave con mayor duración de estancia hospitalaria. A diferencia del fenotipo A y el D en el cual las manifestaciones clínicas son más leves o con historia de atopia (Fenotipo A). (128)

La BQL suele desarrollarse después de un pródromo inicial de congestión nasal, tos y coriza que dura hasta tres días. Posteriormente, aparece fiebre de bajo grado, sibilancias, crepitaciones en la auscultación y signos de esfuerzo respiratorio aumentado como aleteo nasal, retracción de la pared torácica y taquipnea. La apnea asociada al VRS puede notarse de manera prominente en lactantes menores de seis meses, y es un indicador importante para la hospitalización. En algunos lactantes, la tos puede asociarse con secreciones abundantes y espesas.

La faringitis se observa en al menos una cuarta parte de los lactantes. Al examen físico, la rinorrea y faringitis pueden estar asociadas a síntomas conjuntivales y eritema en la membrana timpánica. El vómito es común y se observa en alrededor de la mitad de los afectados.

Los lactantes pequeños pueden presentarse sólo con letargo y pobre alimentación, que generan hospitalización por deshidratación y desnutrición. Estos lactantes suelen presentar hipoxemia severa y deshidratación, además de riesgo de broncoaspiración previo a la consulta del médico o la visita a la sala de emergencias.

Colosia *et al.* (129) en una revisión sistemática, analizaron una serie de cuatro estudios prospectivos donde se recopiló la información de los cuidadores sobre signos y síntomas de la infección por VRS en el ámbito ambulatorio. La muestra incluyó entre 361 y 923 niños, y se reportó que la tos (94%-99%), la congestión y secreción nasal, dificultad respiratoria, alteraciones en la alimentación y fiebre fueron los signos y síntomas en al menos 40% de los niños.

Los infiltrados pulmonares y las atelectasias son las complicaciones más comunes de la infección grave por VRS. La consolidación con neumonía puede ocurrir únicamente por el VRS o por sobreinfección bacteriana asociada. Se ha observado también una asociación entre la infección severa por VRS en la infancia y sibilancias, alergias y asma (aunque controversial) que pueden persistir hasta la edad adulta. (130)

MANIFESTACIONES EXTRAPULMONARES

Aunque las manifestaciones extrapulmonares del VRS son poco comunes (menos del 2%), estas pueden comprometer una variedad de órganos y sistemas. Se ha descrito convulsiones, manifestaciones cardíacas (miocarditis), hiponatremia y hepatitis. (130)

Entre los signos y síntomas neurológicos agudos, se puede presentar apneas centrales, convulsiones, letargo, dificultades para alimentarse o deglutir, alteraciones del tono muscular y estrabismo, así como hallazgos inflamatorios en el líquido cefalorraquídeo. El gen que codifica para el receptor olfatorio OR13C5, se ha relacionado con la sintomatología producida por el VRS, sin embargo, su mecanismo exacto de participación aún no se comprende del todo. El nervio olfatorio conecta la cavidad nasal con el sistema nervioso central y, por lo tanto, podría ser utilizado como una vía directa por el VRS. Esta supuesta vía podría explicar los síntomas y complicaciones neurológicas.

La hiponatremia es una complicación que se encuentra en el 33% de los bebés que requieren cuidados intensivos con infección por VRS. Los valores bajos de sodio (< 115 mEq/L) en los bebés también pueden ocasionar convulsiones, con crisis tónico-clónicas generalizadas o parciales con alteración de la conciencia y características motoras focales. Los niveles elevados de transaminasas se han encontrado en el 46-49% de los niños ventilados con bronquiolitis por VRS. La hepatitis es una complicación que es más frecuente en niños con cardiopatías congénitas. (131)

GRUPOS ANTIGÉNICOS, CARGA VIRAL Y SU RELACIÓN CON LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen dos grupos antigénicos principales que circulan en la población: el VRS-A y el VRS-B, pero los estudios que comparan la gravedad clínica de la enfermedad entre ellos no han encontrado diferencias significativas. Se han descrito variantes dentro de cada grupo antigénico a través de la genotipificación del VRS y la secuenciación de la glicoproteína G de unión, pero falta información para definir claramente los subtipos y determinar su impacto en la enfermedad y su papel en la presentación clínica. (132)

El estudio de Haddadin y colaboradores, (132) no encontró diferencias en cuanto a gravedad de la enfermedad entre los dos grupos, pero nota algunas diferencias en la presentación clínica, donde los pacientes infectados con el VRS A tuvieron más probabilidades de presentar tos, congestión nasal, diarrea y letargo. Estos hallazgos están en línea con un estudio realizado por Liu *et al.* (133) en el cual los niños infectados con el VRS A tuvieron más probabilidades de presentar infecciones en el tracto respiratorio inferior y síntomas gastrointestinales, mientras que los niños infectados con el VRS B tenían más probabilidades de presentar una enfermedad similar al resfriado común. (132)

La interacción entre las cargas virales del VRS y la gravedad clínica de la enfermedad no se comprenden bien y los resultados no son concluyentes. La mayoría de los datos se derivan de

estudios realizados en niños hospitalizados con diferencias en el diseño y en la definición de gravedad de la enfermedad. Sin embargo, datos recientes sugieren que los lactantes y niños pequeños con una enfermedad más leve por el VRS tienen cargas virales más altas que aquellos hospitalizados con infección grave. En concordancia con los estudios de Mejías *et al.* (134) se encontró que las cargas virales eran más altas en los pacientes con una enfermedad más leve y de manejo ambulatorio, confirmado al utilizar una puntuación de gravedad clínica estandarizada y mediante regresión polinómica. (129)

PREDICCIÓN DE SEVERIDAD

Es importante identificar los pacientes con mayor riesgo de desarrollar enfermedad severa para ofrecer las mejores opciones de manejo y disminuir la morbilidad. Se han formulado diversas escalas de severidad para los niños con infección por VRS en el momento de su presentación clínica: la primera por Tal *et al.* (135) aunque la más utilizada ha sido la de García-Mauriño (Tabla 6). (136) El uso de estas escalas objetivas y fáciles de calcular, que toman en cuenta signos y síntomas clínicos en su mayoría, pueden asistir al clínico a tomar decisiones de manejo y seguimiento, ya que una gran cantidad de pacientes hospitalizados no presentan factores de riesgo conocidos para enfermedad severa. Con estas escalas, se pretende además identificar de forma temprana aquellos pacientes con alto riesgo de enfermedad severa. (137)

Tabla 6. Puntaje de severidad

	0	1	2	3
Saturación de O ₂ (cianosis)	>95% aire ambiente	92-95%	<92% u O ₂ suplementario	Intubado/CPAP O ₂ >35%
Frecuencia respiratoria	<6 m >6 m <40 <30	<6 m >6 m 41-55 31-45	<6 m >6 m 56-70 46-60	<6 m >6 m >70 >60
Retracciones	NO	Subcostal (+)	Subcostal/ Intercostal (++)	Subcostal/ Intercostal/ Supraesternal (+++)
Auscultación	Normal	Crépitos/ Roncus	Sibilancias	Sibilancias inspiratorias o espiratorias con o sin estetoscopio o ausencia de ventilación
Actividad	Normal, alerta	Anormal, obnubilado, disminución en ingesta oral	Fluidos endovenosos *alimentación nasogástrica	Intubado

Puntaje total de 0 a 15: Leve (0-5), Moderado (6-9), Severo (≥10).

Abreviaturas: SO₂, saturación de oxígeno; CPAP, Presión positiva continua de la vía aérea; m, meses. Fuente: (136)

FACTORES DE RIESGO, CO-DETECCIONES Y RIESGO DE ASMA

FACTORES DE RIESGO

La infección por VRS afecta toda la población pediátrica, predominantemente lactantes sanos, sin embargo, se describen múltiples factores de riesgo en la literatura, relacionados a mayor severidad. Entre estos se incluyen los niños con alteraciones cromosómicas como trisomía 21, enfermedad pulmonar crónica (displasia broncopulmonar, enfermedad intersticial, fibrosis quística, asma no controlada), cardiopatías congénitas, inmunosupresión y los pacientes trasplantados, especialmente los receptores de precursores hematopoyéticos (138, 139).

Recientemente se describió que independientemente del tipo de trasplante (autólogo o alogénico), el riesgo de progresión es similar. Adicionalmente, los factores relacionados con un peor pronóstico incluyeron la linfopenia (menos de 100 células/mm³), y la recepción de irradiación corporal total. (140)

En un metaanálisis reciente se resumieron los factores de riesgo asociados con ITRI por VRS, donde se incluyeron principalmente prematuros con edad gestacional inferior a 35 semanas, bajo peso al nacer, género masculino, convivir con hermanos, condición de hacinamiento, desnutrición, exposición al humo de tabaco, asistencia a guarderías, ausencia de lactancia materna y edad menor a 6 meses. (141-143) En todas las situaciones descritas, la infección por VRS causó una enfermedad más grave, incluida mayor necesidad de oxígeno, mayor probabilidad de ingreso a UCI, necesidad de ventilación mecánica asistida o muerte por la enfermedad. (138-143). Se ha descrito además una mayor necesidad de ventilación mecánica en pacientes con comorbilidades (24.0; IC 95% 12.0-36.0) que en población sana (11.1, IC 95% 4.5-17.6). (52)

Por esta razón, las estrategias encaminadas a la prevención de VRS deben ser universales pero prioritarias en niños con comorbilidades o condiciones sociodemográficas de vulnerabilidad.

CO-DETECCIONES / CO-INFECCIONES

La detección de uno o más virus durante una infección respiratoria, es un fenómeno frecuente, particularmente desde que se utilizan pruebas de detección molecular múltiple. Esto depende de la situación epidemiológica de cada virus. En diferentes estudios observacionales, se ha identificado co-detección del VRS con uno o más virus, incluidos rinovirus, influenza, adenovirus, metapneumovirus humano y más recientemente con SARS-CoV-2.

Si bien la co-detección es común, la evidencia de como estas afectan el curso de la enfermedad por VRS o cual es el verdadero impacto desde el punto de vista clínico, es aún controversial. Algunos estudios muestran que las co-detecciones se podrían asociar con peores desenlaces clínicos, mientras que otros muestran que no hay diferencia o incluso que la presencia de otros virus puede aminorar el cuadro clínico. Algunos factores en la respuesta inmune del hospedero, y aquellos propios de los virus, podrían explicar una respuesta sinérgica, antagonista o indiferente, y esto explicaría las diferencias encontradas en los estudios observacionales. (5, 144-150) Por lo tanto, la significancia clínica de co-detección o co-infección viral, requiere más estudios.

En cuanto a la interacción de VRS con bacterias patógenas del tracto respiratorio, es conocido que éste potencia la adherencia bacteriana al epitelio respiratorio. Existe evidencia que sugiere que el microbioma, establecido desde el nacimiento, podría sufrir modificaciones durante el curso de infecciones respiratorias virales, cambiando de un perfil de flora normal comensal, hacia la predominancia de bacterias potencialmente patógenas. En estudios epidemiológicos, se ha observado como la vacunación contra *S. pneumoniae* se asoció a reducción en la frecuencia de neumonía por VRS. Por su parte, la detección por cultivo o biología molecular de bacterias patógenas como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis* es común en el tracto respiratorio de niños infectados por VRS con diferente gravedad. Esta colonización bacteriana se ha asociado con respuestas inmunes distintas del hospedero. También se ha descrito que la colonización temprana por bacterias patógenas puede estar asociada con desenlaces negativos a largo plazo. (5) En cuanto al efecto directo en la evolución clínica, existe evidencia creciente que muestra que la colonización asintomática nasofaríngea por bacterias como *S. pneumoniae* y *H. influenzae* en niños con infección por VRS, se asocia a mayor presencia de fiebre, conteos de neutrófilos más elevados, mayor gravedad clínica medida por tasas de hospitalización, peores puntajes clínicos de severidad, mayor necesidad de oxígeno suplementario y mayores estancias hospitalarias. Esto sugiere que la presencia de bacterias patógenas en el tracto respiratorio durante el curso de una infección por VRS no es necesariamente un fenómeno silencioso y eventualmente puede contribuir a una enfermedad más grave, así como la presencia de VRS juega un papel crítico en la carga de enfermedad por *Streptococcus pneumoniae*. (151-153) Sin embargo, hay que resaltar que, hasta la fecha, el manejo de la enfermedad solo incluye tratamiento sintomático, y el uso de antibióticos sólo se recomienda en casos graves en los cuales la sospecha de sobreinfección bacteriana es alta.

VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL, ASMA Y OTRAS COMPLICACIONES RESPIRATORIAS

La infección por VRS es una de las causas más comunes de sibilancias en lactantes y niños pequeños y una de las principales causas de exacerbación de asma. (154) La relación causal entre VRS temprano y desarrollo de asma no está del todo clara. Existen estudios observacionales longitudinales que han demostrado como las infecciones en la niñez temprana se asocian con un riesgo incrementado de desarrollar sibilancias recurrentes o asma. Sin embargo, no se ha podido establecer la causalidad directa con claridad, por la presencia de otros factores de riesgo. (155) Muchos de estos niños con síntomas persistentes o que son diagnosticados con asma, tienen historia familiar de atopia. También, los estudios que han investigado el papel del palivizumab para prevenir el desarrollo futuro de asma al disminuir la incidencia de infección por VRS, han tenido resultados contradictorios. El ensayo clínico de palivizumab en niños prematuros disminuyó la frecuencia de sibilancias recurrentes durante los primeros dos años de vida. Sin embargo, seis años después en un estudio de seguimiento, se reportó que no hubo diferencia entre el grupo estudiado y el placebo en cuanto a la frecuencia de diagnóstico de asma. (156, 157) En conclusión, se requieren más estudios para entender mejor la interacción de VRS con el hospedero específicamente para inducir el desarrollo de asma.

Por otro lado, se ha descrito que la infección por VRS se asocia al desarrollo de apnea obstructiva (AOS) del lactante; Gutiérrez et al en un estudio de cohorte en Boston con 3114 niños, encontró una asociación independiente entre ITRI y AOS (aHR 1,53 (95% CI 1,15-2,05) $p=0,0048$) y entre infección severa (hospitalización) por VRS y AOS con un OR 2,09 (95% CI 1,12-3,38 $p=0,02$). (158) También se ha demostrado que la ITRI en < 2 años se asocia a un riesgo 2 veces mayor de muerte por causa respiratoria en la adultez. (159)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del VRS tradicionalmente se basa en la evaluación clínica de los síntomas y signos característicos de la enfermedad, así como en la historia médica y la exposición del paciente a otro con infección confirmada o sospechosa. (160)

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

En las infecciones por VRS, particularmente BQL, la fiebre está ausente o es leve. Algunos síntomas son más relevantes para determinar la severidad como las sibilancias, aparición de apneas en recién nacidos y la reducción de saturación de oxígeno. (129) Los signos y síntomas más comunes ($\geq 40\%$ de los pacientes) reportados por personal médico son tos, secreción o congestión nasal, disnea y pérdida de apetito. (129)

Ante la similitud con otros cuadros clínicos virales, es importante diferenciarlo de otras infecciones respiratorias como influenza, rinovirus, SARS-CoV-2, parainfluenza, metapneumovirus, adenovirus, enterovirus o coronavirus estacionales entre otros, así como otras condiciones entre las que se encuentran la exacerbación asmática, alergias y neumonías bacterianas. (161, 162)

DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO

Las pruebas diagnósticas para el VRS tienen varios objetivos y propósitos: (162-164) permiten confirmar si un niño tiene una infección activa por el VRS o no, facilitando un diagnóstico preciso. Esto es importante para proporcionar un tratamiento adecuado y para implementar medidas de control y prevención, como el aislamiento de pacientes para evitar la transmisión de la enfermedad. La detección rápida y precisa del VRS puede ayudar a los profesionales de la salud a tomar decisiones informadas sobre cómo manejar a los pacientes, el uso racional de antimicrobianos y el tratamiento específico que amerita cada niño.

La identificación del virus permite tomar medidas para prevenir la transmisión, especialmente a aquellos pacientes con riesgo de complicaciones graves. Esto es particularmente importante en hospitales y entornos vulnerables como guarderías, escuelas y hogares de cuidado, donde la propagación del virus puede ser rápida y perjudicial.

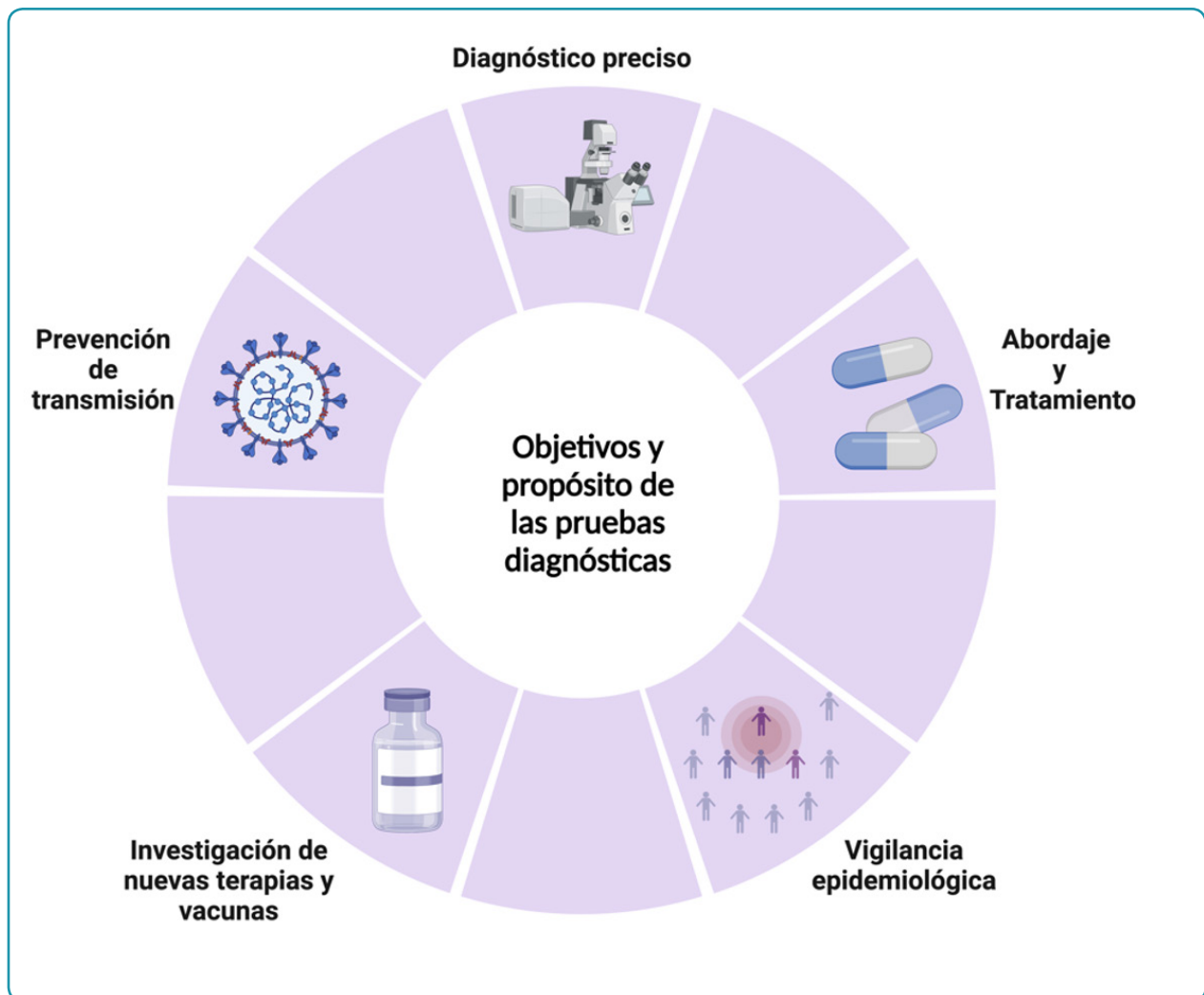
Las pruebas diagnósticas también desempeñan un papel importante en la recopilación de datos epidemiológicos. Estos datos ayudan a los profesionales de la salud pública a comprender mejor cómo se propaga el virus y cómo se pueden implementar estrategias de control y prevención más efectivas en el futuro; son herramientas para recopilar datos de la epidemiología, la respuesta inmunitaria, la efectividad de tratamientos y otras características de esta infección. Estas pruebas desempeñan un papel crucial en la investigación clínica de diversas maneras **(figura 3)**:

- ▶ Detección y diagnóstico preciso: permiten identificar de manera precisa y temprana si los individuos incluidos en el estudio están infectados con el VRS. Esto es fundamental para seleccionar los participantes adecuados y para caracterizar la población de estudio.
- ▶ Respuesta inmune: evalúan la respuesta inmune de los pacientes infectados por el VRS. Esto puede incluir la medición de niveles de anticuerpos específicos contra el VRS a lo lar-

go del tiempo para comprender cómo el sistema inmunológico responde a la infección y cómo se desarrolla la inmunidad humoral y celular.

- ▶ Evaluación de tratamientos y terapias: monitorean y evalúan la carga viral de los participantes a lo largo del tratamiento. Esto permite determinar si el tratamiento está siendo efectivo para reducir la replicación viral y mejorar los síntomas.
- ▶ Identificación de factores de riesgo y complicaciones: contribuyen a identificar factores de riesgo asociados con una mayor susceptibilidad al VRS o el desarrollo de complicaciones graves.

Figura 3. Objetivos y propósitos de las pruebas diagnósticas para el VRS.

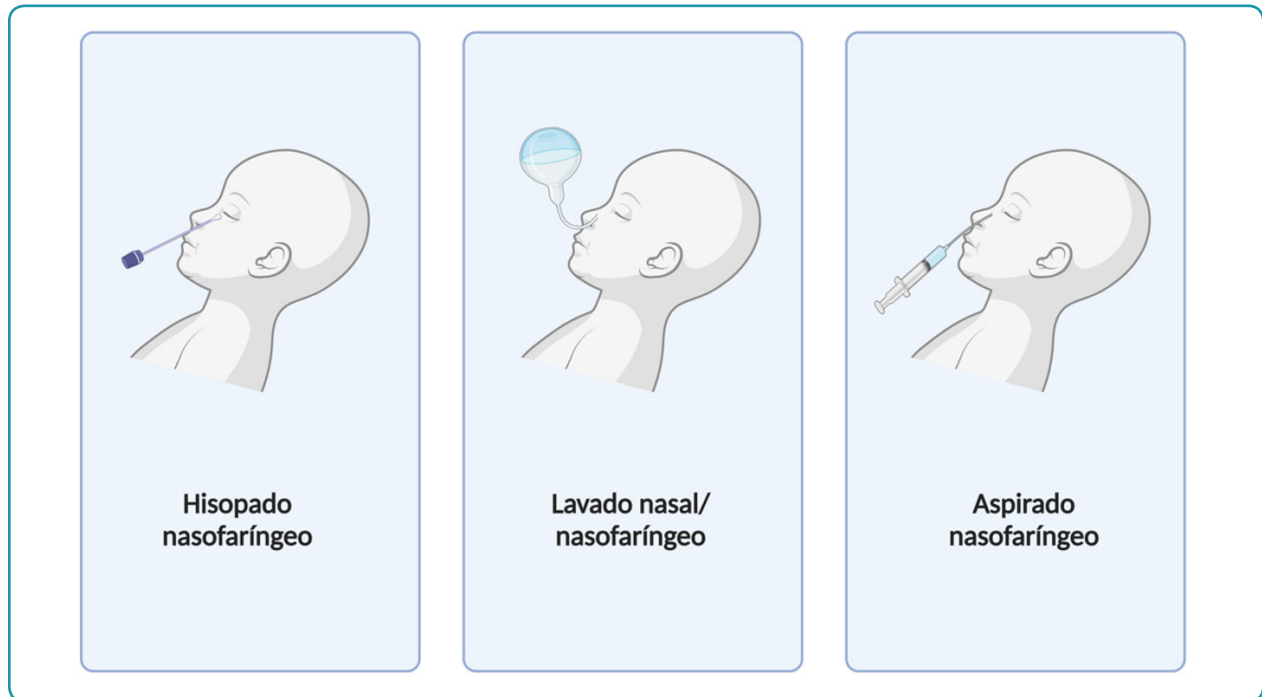


TIPOS DE MUESTRAS CLÍNICAS

El diagnóstico del VRS generalmente se realiza mediante pruebas diagnósticas que detectan la presencia del virus en muestras clínicas: (162) muestras nasales o nasofaríngeas (hisopado, lavado, aspirado), muestras de aspirado orofaríngeo, lavado bronco alveolar, aspirado endotraqueal.

Los hisopados nasales de cornete medio tienen una carga viral comparable a los hisopos nasofaríngeos en niños menores de 2 años. Al comparar los hisopados nasales con los aspirados e hisopados nasofaríngeos, estos son menos invasivos para el paciente y más fáciles de transportar para el personal médico (**Figura 4**). (163)

Figura 4. Tipos de muestras clínicas para el diagnóstico de VRS



TIPOS DE PRUEBAS

Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR): Es una técnica que amplifica y detecta el material genético del virus. Es altamente sensible y específica, lo que significa que puede detectar incluso pequeñas cantidades de material genético del VRS en una muestra. Esta prueba es considerada el estándar de oro para el diagnóstico de infecciones virales y puede proporcionar resultados precisos. Sin embargo, puede llevar más tiempo obtener los resultados debido a los pasos de laboratorio involucrados. (162, 163)

PCR en tiempo real (RT-PCR): Esta es una variante de la PCR que permite la detección en tiempo real del material genético viral a medida que se amplifica. Proporciona resultados más rápidos que la PCR convencional. (162, 163)

Pruebas de Amplificación de Ácidos Nucleicos (NAAT): Emplea una técnica de amplificación de ácidos nucleicos que pueden ser utilizadas para detectar el material genético del VRS en muestras clínicas. (162, 163)

Prueba rápida de detección de antígeno (RADTs): Esta prueba busca proteínas específicas del virus (antígenos) en una muestra de las vías respiratorias superiores, generalmente tomada de la nariz u orofaringe. Es una prueba rápida y puede proporcionar resultados en minutos. (162, 163)

Pruebas de anticuerpos fluorescentes directos (DFA): Se utilizan para detectar la presencia de antígenos específicos, como proteínas virales, en muestras clínicas. Las pruebas DFA implican el uso de anticuerpos marcados con fluorescencia para detectar el antígeno objetivo. (162, 163)

Cultivo Viral: Aunque menos común debido a la laboriosidad de la prueba y la necesidad de instalaciones especializadas, el cultivo del virus en células humanas puede confirmar la presencia del VRS. Esta prueba se utiliza menos en la práctica clínica debido a su complejidad y demora en obtener resultados. (162, 163)

Pruebas serológicas: Pueden identificar infecciones recientes por aumento de más de 4 veces en los títulos de anticuerpos IgG específicos del VRS entre muestras agudas y convalecientes o pretemporada y posttemporada. Sin embargo, hasta un tercio de los niños no presentan seroconversión después de la infección, por lo cual su utilización es poco recomendada. (162)

En la **tabla 7** se describen las ventajas y desventajas de los tipos de pruebas diagnósticas para VRS.

Tabla 7. Ventajas y desventajas de pruebas diagnósticas (162-164)

Metodología de las pruebas	Ventajas	Desventajas
PCR en punto de atención (point of care)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Alta sensibilidad y especificidad ▶ Permiten un diagnóstico en fases tempranas de la enfermedad. ▶ Tiempo de respuesta rápido al realizarse en el lugar de atención, sin requerir ser enviadas al laboratorio ▶ Uso sencillo para personal de salud 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Pueden ser más costosas que otros métodos de diagnóstico de VRS ▶ Requieren equipo especializado, que puede no estar disponible en todas las instalaciones de salud
PCR múltiplex	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Muy alta sensibilidad y especificidad ▶ Puede detectar otros virus respiratorios ▶ Baja probabilidad de resultados falsos positivos o falsos negativos ▶ Detecta el ARN viral durante más tiempo que otras pruebas del VRS ▶ Detecta el virus en adultos y niños mayores, a pesar de su menor tasa de excreción viral en comparación con los niños más pequeños 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Más costosa que el DFA ▶ Más tiempo de entrega que el DFA ▶ Puede detectar el virus después de que se haya eliminado la infección
Prueba rápida de detección de antígeno	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Puede realizarse en consulta ▶ Tiempo de respuesta rápido (<30 min) ▶ Sensibilidad y especificidad aceptables en niños pequeños 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ No se recomienda para adultos y niños mayores debido a su menor sensibilidad/especificidad ▶ Posibilidad de resultados falsos negativos
Pruebas de anticuerpos fluorescentes directos (DFA)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Recomendado para lactantes y niños debido a la alta sensibilidad en esta población de pacientes ▶ Menor tiempo de respuesta que el cultivo viral o la PCR 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Menor sensibilidad que la PCR ▶ No es útil para adultos y niños mayores
Cultivo viral	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Detecta coinfecciones ▶ El virus puede almacenarse para estudios de diagnóstico ▶ Alta especificidad 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Plazo de entrega largo (3-5 días) ▶ Menor sensibilidad

La sensibilidad y especificidad de las pruebas de VRS basadas en inmunofluorescencia es mayor en los aspirados nasofaríngeos que en los hisopados nasales. Sin embargo, no hay diferencia en el desempeño entre las muestras de aspirado y las de hisopado cuando se utilizan pruebas de moleculares. (164)

La RT-PCR es la prueba más sensible para diagnosticar el VRS, con la ventaja de que el tiempo de respuesta es rápido y los costos de funcionamiento son más bajos. Las pruebas rápidas RADT pueden ofrecer una alternativa aceptable en algunos lugares. (164)

Una revisión de la literatura reciente resume las características de las pruebas para el diagnóstico de VRS con base en la complejidad, el tipo de muestra y el tiempo de respuesta para obtener el resultado (**Tabla 8**).

Tabla 8. Características del desempeño de las pruebas diagnósticas para VRS comercialmente disponibles, según su complejidad

Prueba	Fabricante	Tecnología	Tiempo de análisis, min	Tipo de muestra	Edad de la población de pacientes prevista, años	Rango de sensibilidad % (IC 95%)	Rango de especificidad % (IC 95%)	Rango de Valor Predictivo Positivo* %	Rango de Valor Predictivo Negativo* %
Exentas CLIA (baja complejidad, exentas de ciertos requisitos de regulación y supervisión)									
Sistema BD Veritor VRS	Becton, Dickinson & Company	Antígeno	10	Hisopado nasofaríngeo	<6 años	67.5 (56.1-77.6) a 97.6 (NR)	96.8 (91.1-99.3) a 100 (97.0-100)	83.1 a 98.9	84.3 a 99.0
Alere Binax NOW VRS	Abbott	Antígeno	15	Hisopado nasofaríngeo y aspirado/lavado nasofaríngeo	<5 años	41.2 (NR) a 90 (NR)	93.2 (92.8-93.6) a 100.00 (97-100)	97.5	90.4
Ensayo Cobas Liat influenza A/B & VRS	Roche Diagnostics	Molecular	20	Hisopado nasofaríngeo	No especificado	94.2 (87.9-97.9) a 100.00 (96.07-100.0)	94.29 (86.01-98.42) a 100 (97.7-100)	91.9 a 100	96.6 a 100
ID NOW VRS	Abbott	Molecular	13	Hisopado nasofaríngeo	<18 años y ≥60 años	93 (89-96) a 100 (93-100)	96 (93-98) a 98.0 (95.8-99.1)	89.7 a 97.2	97.8 a 99.9
QuickVue VRS	Quidel	Antígeno	15	Hisopado nasofaríngeo y aspirado nasofaríngeo y/o lavado nasal	≤18 años	25.7 (NR) a 90.1 (86.8-93.4)	98.5 (NR) a 99.5 (92-99)	98.3-100	79.6-89.6
Sofia VRS FIA	Quidel	Antígeno	15	Hisopado nasofaríngeo y aspirado/lavado nasofaríngeo	<19 años	74.8 (68.0-80.9) a 100 (82-100)	86.8 (85.7-87.4) a 100 (95.2-100)	93.7	95.8
Xpert Xpress Flu/VRS	Cepheid	Molecular	30	Hisopado nasofaríngeo y/o hisopado nasal	No especificado	66.7 (24.1-94.0) a 98.1 (88.8-99.9)	98.1 (96.6-99.0) a 100 (99.7-100)	71.7 a 92.7	99.1 a 99.8

Complejidad moderada									
3M Detección Rápida Prueba VRS	3M Health Care	Antígeno	15	Hisopado nasofaríngeo y aspirado nasofaríngeo y/o lavado nasal	≤21 años	60.0 (38.5-81.5) a 87.3 (83.8-90.1)	95.6 (93.8-96.9) a 99.6 (98.7-100)	90.6 a 94.1	91.3 a 95.2
Aries Flu A/B & VRS	Luminex Corporation	Molecular	120	Hisopado nasofaríngeo	No especificado	88.6 (58.3-97.6) a 97.1 (94.4-98.7)	98.4 (97.7-98.9) a 100.0 (98.8-100)	84.1-91.6	99.3-99.8
Panel BioFire FilmArray Respiratory 2.1	bioMérieux	Molecular	45	Hisopado nasofaríngeo	No especificado	62.5 (24.5-91.5) a 99.4 (96.9-99.9)	98.3 (97.5-98.9) a 100 (97.2-100)	76.9	96.7
Directigen EZ VRS	Becton, Dickinson And Company	Antígeno	15	No especificado	<20 años	59 (NR) a 90 (NR)	89.5 (NR) a 99.5 (97.0-100)	94.0	90.0
ePlex Respiratory Pathogen Panel	GenMark Diagnostics	Molecular	120	Hisopado nasofaríngeo	No especificado	89.6 (80.0-94.8) a 100 (92.6-100)	98.9 (94.2-99.8) a 100 (99.8-100)	97.0	100
Complejidad alta									
Panther Fusion Flu A/B/VRS Assay	Hologic, Inc.	Molecular	No reportado	Hisopado nasofaríngeo	No especificado	88.4 (81.1-93.1) a 100 (NR)	98.7 (97.0-99.6) a 100 (99.7-100)	88-100	98.0-100
Simplexa Flu A/B & VRS	Diasorin Molécula	Molecular	60	Hisopado nasofaríngeo	No especificado	73.3 (44.8-91.0) a 87.0 (74.5-94.2)	99.4 (96.3-99.9) a 100 (98.9-100)	100	97.9

*Valores obtenidos de publicaciones y fichas técnicas de los fabricantes. Adaptado de: Bernstein et al. (165)

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

Las recomendaciones actuales sobre estudios de imágenes están reservadas sólo para los casos más graves con sospecha diagnóstica de bronquiolitis. Las radiografías no se utilizan normalmente como una herramienta de diagnóstico de rutina para infecciones por VRS, aunque se pueden considerar en casos de pacientes con síntomas respiratorios graves, dificultad para respirar u otras complicaciones para evaluar el grado de compromiso pulmonar o descartar otras posibles causas de dificultad respiratoria. (160)

La pandemia del SARS-CoV-2 dio relevancia a las imágenes de tomografía de tórax como herramientas de utilidad para establecer un diagnóstico diferencial con otros síndromes de infección respiratoria. (166) El hallazgo de tomografía computarizada más prevalente para VRS es la afectación pulmonar bilateral, con patrón predominante de neumonía organizada, signos de engrosamiento septal, lesiones nodulares y el signo de árbol en gemación. Otros signos como el patrón en empedrado “crazy paving” (es decir, opacidades en vidrio esmerilado con engrosamiento septal interlobulillar y engrosamiento septal intralobulillar superpuestos) son menos frecuentes. Hasta un 15% de los pacientes pueden tener hallazgos normales. (166)

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL

A pesar de que la BQL es causada por múltiples virus como adenovirus, metapneumovirus, rinovirus, Influenza entre otros, es el VRS el principal agente causal por lo cual el manejo se enfoca en esta forma de presentación clínica. Actualmente el tratamiento es de soporte e incluye hidratación, oxígeno y manejo de la vía aérea según la gravedad del cuadro clínico. (167) Por la rápida replicación del virus en el tracto respiratorio superior, incluso antes del inicio de los síntomas, el desarrollo de antivirales ha sido un reto, existen varios en fase I y II pero hasta el momento ninguno se encuentra indicado y disponible para uso terapéutico en VRS. (167)

Los avances en el manejo de la bronquiolitis han demostrado que el uso de terapia de alto flujo administrado a través de una cánula nasal para proporcionar presión positiva a la vía aérea, disminuir el espacio muerto y las resistencias de las vías respiratorias superiores ha disminuido la necesidad de intubación y ventilación mecánica invasiva. (168)

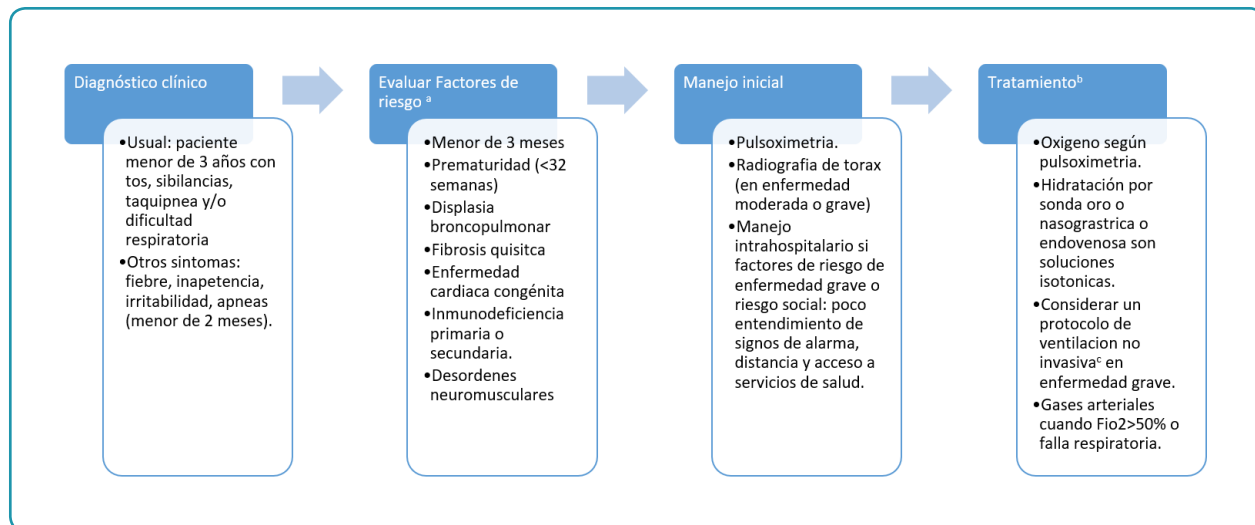
Otros medicamentos adyuvantes se han evaluado en BQL como corticoesteroides, beta2-adrenérgicos, solución salina hipertónica, entre otros, pero no existe evidencia contundente para recomendar su uso, aunque algunos expertos recomiendan que los beta2-adrenérgicos y corticoesteroides podrían considerarse en la BQL en niños con sibilancias virales, historia personal o familiar de atopia y mayor riesgo de sibilancias recurrentes, cuando el enfoque se hace basado en LOS fenotipos de la enfermedad. (128, 169)

La fisioterapia del tórax no se recomienda en niños, a menos que padezcan una comorbilidad que impida la adecuada movilización mecánica de secreciones como atrofia espinal o traqueomalacia.

En la reciente revisión de BQL realizada por Dalziel y colaboradores, (168) se resumieron las recomendaciones de las principales guías de manejo en el mundo que incluían países como Reino Unido, Italia, España, Francia, Estados Unidos, Canadá y Australia y en ninguna se recomendaba B2 agonistas, corticosteroides, adrenalina, antivirales o antibióticos, excepto si existe sospecha de sobreinfección bacteriana. Hay consenso en mantener el estado de hidratación a través de sonda orogástrica o endovenosa con soluciones isotónicas y el suplemento de oxígeno según monitorización de la saturación. (168)

Respecto al uso de solución salina hipertónica nebulizada, algunos expertos la recomiendan en pacientes hospitalizados con enfermedad moderada, sin embargo, en las guías de manejo más actualizadas no se recomienda de forma rutinaria **(figura 5)**. (170, 171)

Figura 5. Guía rápida para el manejo de la bronquiolitis por VRS en niños.



^a Factores de riesgo adicionales para ingreso a UCI: prematuridad <32 semanas, edad <6 semanas, evidencia de co-detección viral o virus-bacteria, presencia de atelectasias o consolidación en la Radiografía o ultrasonido del tórax.

^b No se recomienda uso rutinario de esteroides, antibióticos, broncodilatadores, solución salina hipertónica nebulizada, fisioterapia, antivirales, aunque la ribavirina podría ser usada en pacientes con factores de riesgo como inmunodeficiencias primarias o enfermedad pulmonar crónica grave.

^c La terapia de oxígeno estándar es a través de la cánula nasal convencional, sin embargo, la cánula nasal de alto flujo (CNAF) o el nCPAP son terapias seguras cuando falla el tratamiento estándar evitando la necesidad de ventilación mecánica invasiva.

Fuente: Adaptado de (170, 171)

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DEL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL

La vigilancia epidemiológica de infecciones respiratorias agudas es una herramienta fundamental para orientar las políticas de salud para prevención y control. Permite contar con información para la gestión de servicios de salud, detección de epidemias o de brotes y la determinación de la frecuencia y distribución de los distintos agentes etiológicos virales y bacterianos. Además, permite calcular la carga de la enfermedad en pacientes ambulatorios y hospitalizados, los costos relacionados con la enfermedad, describir la magnitud y la distribución de casos por grupos de edad, tiempo y lugar geográfico. (172)

La pandemia por Influenza AH1N1 2009 fortaleció la vigilancia de influenza, sin embargo, los otros virus respiratorios prevalentes no se vigilaban sistemáticamente (VRS, adenovirus, etc.). La reciente pandemia de la COVID-19, además del alto impacto sanitario, económico y psicosocial global, produjo un cambio en la circulación de los restantes virus respiratorios. (173-175)

Tres años después del inicio de la pandemia, en junio de 2023 la Organización Panamericana de la Salud estableció que, considerando el aumento de la actividad de los virus respiratorios a niveles prepandémicos y las hospitalizaciones asociadas predominantemente en niños me-

nores de 2 años en la subregión andina y el cono sur, se recomienda fortalecer e integrar la vigilancia de la influenza, VRS y SARS-CoV-2, además de adoptar las medidas necesarias para la prevención y el control de los casos graves, asegurando una alta cobertura de vacunación en grupos de alto riesgo, un manejo clínico adecuado y la adecuada organización de los servicios de salud. (48)

Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) promueve que cada país diseñe su propio enfoque de vigilancia epidemiológica, apropiados a los contextos locales, para abordar los objetivos prioritarios de vigilancia de virus respiratorios. Este marco considera los sistemas y redes de vigilancia existentes, fortalecidos tras la pandemia de la COVID-19, para monitorear múltiples virus respiratorios a lo largo del tiempo.

Se incorpora el concepto de resiliencia en la vigilancia en salud pública, asociado a los atributos existentes del sistema tales como flexibilidad, aceptabilidad, estabilidad, sostenibilidad y utilidad. La resiliencia de la vigilancia requiere que los sistemas se enfoquen en abordar los objetivos prioritarios de la manera más eficiente, adecuándolos para su propósito y con el compromiso de las autoridades de salud pública en la sostenibilidad de estos sistemas. (176)

Específicamente en relación con la vigilancia de infecciones respiratorias, se destaca que faltan definiciones de caso estandarizadas para lograr una adecuada interpretación de los datos que permita la comparabilidad entre países. El sistema actual se construyó sobre la base de vigilancia de influenza, por lo cual las definiciones de caso están relacionadas con esta infección. En este punto es importante enfatizar que una fracción significativa (a menudo mayor al 50%) de niños pequeños y pacientes de edad avanzada infectados por VRS se presentan sin fiebre, con signos de apnea y/o sepsis en los de menor edad. (177)

Teniendo en cuenta la necesidad de mejorar las prácticas de vigilancia, se podría establecerse un mínimo de eventos que permitan la toma de decisiones en salud pública. Estos eventos podrían incorporarse progresivamente de acuerdo con las capacidades de los países.

Se podría avanzar en forma descendente en una pirámide, entendiendo el vértice de esta como el punto más expuesto que nos permite evaluar las formas más graves de la enfermedad respiratoria aguda grave como el fallecimiento y/o el requerimiento de UCI. En estos casos se propone una vigilancia universal, nominal, inmediata, con datos completos (antecedentes, comorbilidades, evolución) y muestreo de todos los casos para la detección de virus respiratorios. Se describen a continuación algunas definiciones de casos (**figura 6**):

- ▶ **Infección respiratoria aguda:** presentación aguda de dificultad para respirar, tos, dolor de garganta o rinitis.
- ▶ **Infección Respiratoria Aguda Grave Extendida (IRAGE):** Infección respiratoria (tos o dificultad respiratoria (en lactantes considerar apnea), y/o sepsis (fiebre $37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ o más) o hipotermia (menos de $35,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) con shock y/o gravemente enfermo sin causa aparente), hospitalizado, de inicio en los últimos 10 días. (177)
- ▶ **Infección respiratoria aguda grave extendida (IRAGE) con requerimiento de cuidados intensivos:** Infección respiratoria de inicio en los últimos 10 días (tos o dificultad respiratoria (en lactantes considerar apnea), y/o sepsis con shock y/o gravemente enfermo sin causa aparente), hospitalizado, con requerimiento de cuidados intensivos. (173)

- ▶ **Infección respiratoria aguda grave por VRS fallecido:** muerte que resulta de una enfermedad clínicamente compatible que se confirmó como VRS mediante un laboratorio apropiado o una prueba de diagnóstico rápido. No debe haber período de recuperación completa entre la enfermedad y la muerte. (178)

En segundo lugar, podríamos considerar la vigilancia de casos de infección respiratoria aguda baja con requerimientos de hospitalización incluyendo las bronquiolitis en menores de 2 años y las neumonías. De acuerdo con las capacidades se puede realizar una vigilancia universal, nominalizada, inmediata con datos completos y muestreo de todos los casos hospitalizados y/o establecer una vigilancia centinela con las mismas características, pero restringida a ciertos hospitales. A través de la vigilancia centinela se pueden obtener los denominadores de egresos hospitalarios para la construcción de indicadores. A los fines de la vigilancia podría utilizarse la definición de infección respiratoria aguda grave extendida para la captación de casos.

En el programa piloto de vigilancia del VRS de la OMS, el uso de una definición de caso extendida aumentó sustancialmente el número de infecciones por VRS detectadas. Estas definiciones no requieren fiebre para identificar un caso sospechoso.

En tercer lugar, se puede avanzar hacia el monitoreo de virus respiratorios en casos ambulatorios, a través de unidades centinela, donde se realice un muestreo sistemático para testeo de un número definido de los casos que consultan por infección respiratoria aguda en distintos grupos etarios. Esta vigilancia permitiría evidenciar la circulación viral en la comunidad para la preparación y adaptación de los servicios de salud.

La definición de caso de VRS a través de la vigilancia de la infección respiratoria aguda (IRA) no pretende reemplazar o modificar la definición de enfermedad tipo influenza (ETI) para la vigilancia de la influenza. En la práctica, el médico o la enfermera de un hospital centinela que se dedica tanto a la vigilancia del VRS como de la influenza examina a los pacientes con tos aguda o dificultad para respirar y recolecta una muestra respiratoria apropiada para la edad. La información sobre la presencia o ausencia de fiebre se registra en el formulario de solicitud de muestra y se envía al laboratorio junto con la muestra respiratoria. En el laboratorio, todas las muestras se analizan para VRS, mientras que las muestras de pacientes con fiebre se analizan adicionalmente para influenza.

Se destaca la importancia de considerar la carga de demanda que pueden tener los sistemas de salud por consultas por cuadros respiratorios. El registro agrupado del número de consultas por semana epidemiológica en distintos grupos etarios resultaría suficiente para dar cuenta de la situación.

En cuanto a la desagregación por grupos etarios se debería considerar, de acuerdo con las características de la enfermedad, la siguiente desagregación en las edades pediátricas: menores de 6 meses, 6 a 11 meses, 12 a 23 meses, 2 a 5 años, 6 a 9 años, 10 a 14 años y 15 a 19 años.

Finalmente es preciso tener en cuenta la estacionalidad de la circulación de VRS en el contexto del cambio climático, del impacto que tuvo la pandemia de COVID-19 y de las distintas intervenciones disponibles de prevención de la enfermedad.

Figura 6. Definición de casos de infección respiratoria

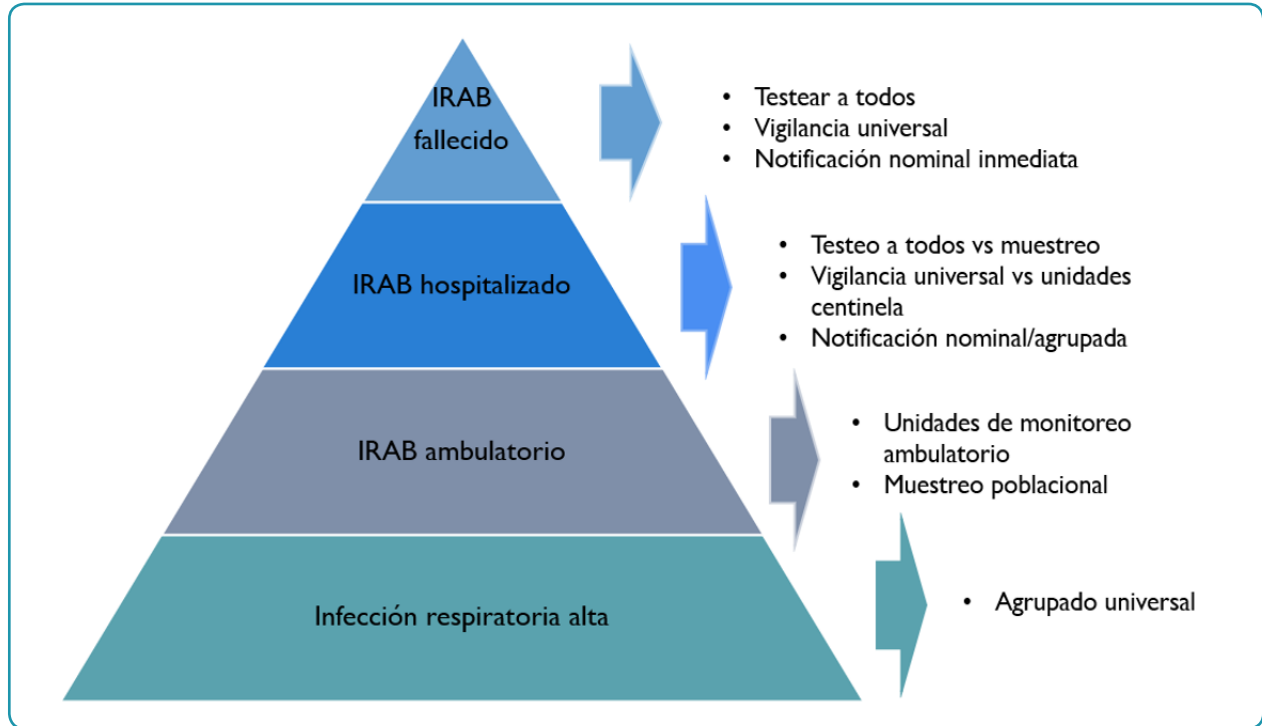


Figura 7. Componentes de la estrategia de vigilancia de infecciones respiratorias agudas. Experiencia Argentina



Como ejemplo de esta progresión se podría mencionar el caso de Argentina. Desde el año 2003 se implementa el programa de infecciones respiratorias agudas bajas en población para la optimización de la organización del sistema de salud y dar respuesta al aumento de la demanda estacional por infecciones respiratorias. En abril de 2022 se adecuaron las recomendaciones y el fortalecimiento del sistema de vigilancia, integrando SARS-CoV-2 a la estrategia, y la ampliación de las capacidades de laboratorio para realizar vigilancia genómica a nivel nacional y de forma ambulatoria (**figura 7**). (179)

Con la información proveniente del sistema de vigilancia epidemiológica se podrían construir los siguientes indicadores (**Tabla 9**).

Tabla 9. Indicadores según evento respiratorio.

Evento	Indicador
Infecciones respiratorias agudas bajas (bronquiolitis < 2 años; neumonía)	Tasa de incidencia de bronquiolitis en menores de 2 años Tasa de incidencia de neumonías Tasa de incidencia IRAB por 100,000 habitantes Tasa de IRAB hospitalizados por 10,000 egresos Tasa de mortalidad IRAB por 100,000 habitantes Tasa de letalidad por IRAB (%)
IRAB por VRS	Tasa de hospitalización IRAB VRS por 10,000 egresos Tasa de mortalidad IRAB VRS por 10,000 egresos Tasa de letalidad por VRS (%)

Es preciso caracterizar los sistemas de vigilancia en la región: conocer las definiciones de caso utilizadas, estrategias (universal, centinela), diagnóstico (toma de muestra, técnicas utilizadas), sistemas de información con los que se cuenta (integrados o parciales), reportes y difusión de información. La caracterización permitiría generar una propuesta regional con el fin de armonizar los datos y conseguir comparabilidad para la evaluación del impacto de las eventuales estrategias de salud pública, así mismo, frente a las nuevas estrategias de prevención, es importante considerar la vigilancia genómica de VRS en nuestros países (180)

INMUNOPREVENCIÓN ANTICUERPOS MONOCLONALES

PALIVIZUMAB

El palivizumab (Synagis, Sobi, Inc, United States) es un anticuerpo monoclonal producido mediante tecnología de ADN recombinante. Es una inmunoglobulina G1 de ratón humanizada (IgG1 κ) dirigida contra el sitio II de la proteína F del VRS, un sitio bastante conservado del virus, con efecto de neutralización y de inhibición de la fusión. (181, 182)

Eficacia

El palivizumab fue aprobado en 1998 para la prevención de la infección respiratoria severa por VRS en poblaciones pediátricas de alto riesgo. El estudio IMpact-RSV demostró una reducción

de la hospitalización por VRS de un 55%, (181) corroborado luego en otro estudio realizado entre 1998 y 2002 donde se evaluó la seguridad y eficacia del anticuerpo monoclonal, documentando también una disminución en la hospitalización del 45%. (183) Ambos estudios confirmaron la seguridad del medicamento y la adecuada tolerancia.

Seguridad

La seguridad del uso de palivizumab ha sido documentado no solamente en sus estudios iniciales, sino también en su uso a nivel mundial desde su introducción. Los efectos descritos se centran en reacciones locales en sitio de inyección. (181)

Administración e indicaciones

En el año 2014, la Asociación Americana de Pediatría (AAP) modifica las recomendaciones sobre el uso de palivizumab y publica su clasificación del riesgo para los pacientes candidatos a recibir el anticuerpo. (182) Esta recomendación fue revisada en 2023, (184) y actualmente se indica el uso del medicamento en:

- ▶ Pacientes pretérmino (sin otra patología) menores de 29 semanas de gestación y que tienen menos de 1 año al inicio de la estación respiratoria por VRS. Para estos pacientes, el uso de palivizumab no está recomendado en el segundo año de vida.
- ▶ Paciente pretérmino que nace antes de las 32 semanas de gestación con enfermedad crónica pulmonar (CLD, definida como aquellos pacientes que ameritan suplemento de oxígeno con concentraciones de FiO₂ mayores a 0.21 por los primeros 28 días de vida). En estos pacientes, además, está recomendado el uso de palivizumab durante la segunda estación respiratoria de VRS (segundo año de vida) si aún requieren uso crónico de corticoesteroides, diuréticos u oxígeno suplementario.
- ▶ Pacientes con enfermedades pulmonares o neuromusculares en el primer año de vida.
- ▶ Pacientes con inmunosupresión severa en los primeros 24 meses de vida.
- ▶ Pacientes con enfermedad cardíaca crónica (CHD) con repercusión hemodinámica durante el primer año de vida. En este caso se recomienda considerarlo.

Palivizumab no está recomendado en pacientes que tienen una hospitalización por VRS (se recomienda discontinuar su uso en estos casos), o para prevenir la infección por VRS asociada a la atención en salud. No existen suficientes datos para recomendarlo en pacientes con fibrosis quística o con trisomía 21. (184)

Palivizumab se recibe como una inyección intramuscular a dosis de 15 mg por kg de peso, de forma mensual previo al inicio de la estación respiratoria por VRS por 5 meses, que se calcula es la duración del periodo de alto riesgo para contraer la enfermedad. (181)

Varios países latinoamericanos han implementado desde hace muchos años el uso del palivizumab como herramienta para la prevención de la enfermedad, adaptando las recomendaciones de la AAP a la realidad propia de cada país.

NIRSEVIMAB

Nirsevimab (Beyfortus, Sanofi y AstraZeneca) es un anticuerpo monoclonal humanizado de clase IgG1k dirigido contra el sitio antigénico \emptyset de la proteína F del VRS en su conformación prefusión (PreF), que actúa mediante el bloqueo de la entrada viral. Es el sitio antigénico con mayor potencia de neutralización, con afinidad *in vitro* hasta 100 veces mayor que el palivizumab. Neutraliza tanto al VRS-A como al VRS-B y se ha documentado mayor capacidad neutralizante *in vitro* que palivizumab (50 veces más potente). Tiene una vida media extendida por la modificación en la región Fc con una triple sustitución de aminoácidos (YTE), con semivida de eliminación de 69 días. Según los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, la duración de la protección proporcionada por una única dosis de nirsevimab es de al menos 5 meses. (185)

Como estrategia para la inmunización pasiva, nirsevimab fue aprobado por la EMA el 03 de noviembre del 2022, por el Comité de Vacunación e Inmunización del Reino Unido (JCVI) el 07 de junio de 2023, por la FDA el 17 de julio de 2023 y por el Instituto de Salud pública en Chile el 28 de diciembre del 2023.

Eficacia

La eficacia de nirsevimab en la prevención de las infecciones de vía aérea inferior (IVRI) causadas por VRS, se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados (2:1), doble ciego, controlados con placebo y en un estudio de fase 3b, multicéntrico, abierto, de dos grupos, aleatorizado (1:1), (HARMONIE). El estudio D5290C00003, fase IIB, en prematuros sanos con edad gestacional entre 29 y 35 semanas llevado a cabo entre 2016 y 2017, y el fase III pivotal, MELODY en pacientes prematuros (con edad gestacional entre 35 y 36 semanas) y niños nacidos a término sanos que se exponían a su primera temporada de VRS entre 2021 y 2023. Dichos resultados son presentados en la tabla 10.

Tabla 10. Eficacia de nirsevimab frente a diferentes definiciones de IVRI VRS AM hasta 150 días después de la administración de la dosis (población por intención de tratar)

	Nirsevimab (n=1,564)	Placebo (n=786)	Reducción del RR (IC 95%)	P
Eficacia frente a IVRI VRS AM	19 (1%)	51 (6%)	79,5% (65,9-87,7)	<0.0001
Eficacia frente a IVRI VRS AM con hospitalización	9 (<1%)	21 (3%)	77,3% (50,3-89,7)	0.0002
IVRI VRS AM muy grave	5 (<1%)	18 (2%)	86,0% (62,5-94,8)	<0.0001
IVRI AM por cualquier causa	191 (12%)	149 (19%)	35,4% (21,5-46,9)	<0.0001
Ingreso hospitalario por enfermedad respiratoria de cualquier causa	57 (4%)	51 (6%)	43,8% (18,8-61,1)	0.002

Adaptado de Simoes et. al. (186). Abreviaciones: IVRI VRS AM: infección de las vías respiratorias inferiores por VRS atendida médicamente; RR, riesgo relativo; IC, intervalo de confianza

Los estudios realizados han demostrado que es un medicamento eficaz y seguro, con resultados combinados de los estudios de fase IIb y III documentando una reducción del 79.5% en las atenciones médicas por infección respiratoria baja por VRS (95%IC=65.9-87.7), del 77.3% en las hospitalizaciones por infección respiratoria baja por VRS (95%IC=50.3-89.7), y del 86.0% para la

enfermedad muy severa por VRS (95%IC=62.5-94.8). Nirsevimab fue también asociado con una reducción del riesgo relativo de atenciones médicas por infección respiratoria baja de toda causa y hospitalizaciones por patología respiratoria de toda causa. (186)

En la 42ª reunión anual de la Sociedad Europea de Infectología Pediátrica (ESPID) realizada en mayo 2023, se presentaron los resultados preliminares del estudio fase 3b abierto no controlado, HARMONIE (Hospitalized RSV Monoclonal Antibody Prevention), datos publicados recientemente, (187) con el objetivo de evaluar el impacto de nirsevimab en la prevención de hospitalizaciones por infección debida a VRS hasta 180 días después de la administración en menores de 12 meses sanos, nacidos con edad gestacional mayor a 29 semanas durante su primera temporada de VRS. Este análisis incluyó más de 8,000 participantes aleatorizados 1:1, y se observó una eficacia frente hospitalización por ITRI por VRS de 83.2% (IC 95%=67.8-92.0) y frente a ITRI por VRS muy grave del 75.7% (IC 95%= 32.75-92.91). Asimismo, se observó una reducción de hospitalización por ITRI por cualquier causa del 58.0% (IC 95%= 39.7-71.2) en el grupo de nirsevimab frente a los que no recibieron intervención. (tabla 11) El perfil de seguridad observado hasta la fecha es adecuado y similar al descrito hasta ahora en otros estudios. (188).

Tabla 11. Eficacia de nirsevimab en prevenir hospitalización por infección respiratoria baja por VRS. Estudio HARMONIE*

	Eficacia (%)	IC 95% (%)	p
Hospitalización por ITRI asociada a VRS	83,2	67,8-92,0	<0.0001
Infección muy grave por VRS	75,7	32,8-92,9	0.0036
Hospitalización por ITRI de toda causa	58	39,7-71,2	<0.001

Adaptado de: (187)

*Realizado en Francia, Reino Unido y Alemania. Estudio multicéntrico, fase IIIb, lactantes nacidos mayores de 29 semanas de edad gestacional no elegibles para uso de palivizumab. Aleatorización <3 meses (49%), >3-5 meses (24%) y >6 meses (28%), con 85% de participantes a término, 50% nacidos en la estación de VRS. n=8,058, con seguimiento promedio dd 2.5 meses.

Abreviaciones: IVRI, infección de vía aérea inferior

En el metaanálisis de los dos ensayos (n=4465), realizado por el centro Belga de conocimientos sanitarios, (189) la eficacia de Nirsemivab contra las ITRI confirmadas por VRS atendidas médicamente fue del 75% (IC del 95%: 66; 82), y la eficacia de Nirsemivab contra las hospitalizaciones relacionadas con el VRS fue del 79% (IC 95%: 63; 88). (189)

Seguridad

A lo largo de todo el desarrollo clínico de nirsevimab, que comenzó en 2014, no se han reportado acontecimientos adversos graves relacionados con reacciones alérgicas, siendo bien tolerado como dosis única en población infantil. (17, 190) No obstante, los anticuerpos monoclonales potencialmente pueden producir reacciones adversas de hipersensibilidad inmediata, incluida la anafilaxia. Como parte del estudio MEDLEY, se evaluó la seguridad y extrapolación farmacocinética de eficacia en niños con cardiopatías congénitas o enfermedad pulmonar crónica, que recibieron una segunda dosis de nirsevimab vs. palivizumab antes del inicio de la segunda

temporada de VRS. La aplicación de 200 mg de nirsevimab demostró un perfil similar de seguridad al palivizumab y resultaron en niveles séricos previamente asociados con eficacia. (191)

Hasta la fecha, la presencia de anticuerpos anti-nirsevimab ha sido en proporción muy baja sin observarse en estos sujetos una mayor incidencia de acontecimientos adversos. (190)

Administración e indicaciones

Según recomendación de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica Nirsevimab está indicado para la prevención de la enfermedad por VRS en todos los lactantes menores de seis meses que entran a la primera temporada del VRS; en prematuros nacidos entre las 29 y 35 semanas de gestación con cardiopatía con compromiso hemodinámico, se recomienda la administración rutinaria del monoclonal, y en aquellos pacientes con indicación para uso de palivizumab, se recomienda la sustitución con nirsevimab. (20) La AAP recomienda su uso para todo niño sano menor de 8 meses que entra a su primera estación respiratoria de VRS, y en pacientes de 8 a 19 meses que tienen riesgo aumentado de enfermedad severa por VRS, y que inician su segunda estación de circulación de VRS, a dosis de 200 mg. En niños que nacen durante la estación respiratoria, se recomienda que reciban el anticuerpo en su primera semana de vida. (17).

Entre los niños con riesgo aumentado para presentar infección severa y que entran a su segunda estación de VRS, la recomendación de uso de una segunda dosis de nirsevimab se deriva de un estudio (MEDLEY) que incluyó 615 niños prematuros menores de 35 semanas candidatos para recibir palivizumab y 310 niños con enfermedad pulmonar crónica o cardiopatía congénita con significancia hemodinámica, (190) aleatorizados a recibir nirsevimab o palivizumab. No hubo diferencias en la incidencia de efectos adversos entre palivizumab y nirsevimab (evidencia utilizando criterio GRADE catalogada como muy baja), y se reporta que la eficacia del uso de nirsevimab impresiona ser tan alta como la documentada con palivizumab, (192) con costos probablemente más bajos, (17) que podrían reemplazar el uso de palivizumab en pacientes con indicación para utilizar algún anticuerpo monoclonal en la entrada a su segunda estación por VRS. (17). En el estudio MEDLEY, durante la primera temporada de VRS, 4 de 616 lactantes (0,6%) que recibieron nirsevimab y 3 de 309 lactantes (1,0%) que recibieron palivizumab tuvieron infecciones del tracto respiratorio inferior confirmadas por VRS, que motivaron atención médica (incidencia 40% menor en el grupo nirsevimab). (190) Se ha definido como poblaciones de riesgo, en las cuales está indicado el uso de nirsevimab después de los 8 meses de edad, los grupos descritos en la tabla 3.

Su uso como una única dosis se logra gracias a que nirsevimab tiene una vida media sérica documentada entre 62.5-72.9 días, con concentraciones al día 151 sobre el 90% efectivo hasta en 87% de los pacientes, con un 90% de los receptores alcanzando anticuerpos neutralizantes para VRS en suero hasta 4 veces mayores del basal de dichos sujetos. (193)

El nirsevimab se almacena a 2-8 °C, y es estable a temperatura ambiente (20-25 °C) por un máximo de 8 horas. Se administra como una única inyección (que brinda protección por al menos 5 meses) con dosis de 50mg en menores de 5 kg, y de 100 mg en \geq de 5 kg.

Tabla 12. Poblaciones de riesgo considerados para el uso de nirsevimab luego de los 8 meses de edad. (194)

Paciente pretérmino que nace antes de las 32 semanas de gestación con enfermedad pulmonar crónica (EPC), definida como aquellos pacientes que ameritan suplemento de oxígeno con concentraciones de FiO₂ mayores a 0.21 por los primeros 28 días de vida y que después de los 8 meses, aún requieren uso crónico de corticoesteroides, diuréticos u oxígeno suplementario.

Pacientes con inmunosupresión severa

Pacientes con fibrosis quística del páncreas con EPC definida como hospitalización por exacerbación pulmonar el primer año de vida o imágenes de tórax anormales o con bajo peso para talla (menor al percentil 10).

El uso de nirsevimab está dictado por la estacionalidad respiratoria de cada lugar; no existe en este momento una recomendación estandarizada para aquellos lugares con estaciones respiratorias no predecibles. En los Estados Unidos de Norteamérica se ha recomendado entre los meses de octubre y marzo. (17)

Aquellos lactantes que reciben nirsevimab no deben recibir palivizumab durante la misma estación respiratoria. En caso de que se utilice el palivizumab y el paciente haya recibido menos de 5 dosis, puede recibir 1 dosis de nirsevimab y suspender el palivizumab. Hasta la fecha, no existen estudios que describan seguridad de combinar ambos medicamentos. (17)

A pesar de los pocos datos disponibles de estudios clínicos, Nirsevimab no debe interferir con la respuesta inmune a otras vacunas (195), la co-administración de nirsevimab con las vacunas de los esquemas nacionales de inmunización no aumenta los eventos adversos comparados con la administración de vacuna sola y por lo tanto puede administrarse de forma simultánea con otras vacunas según la edad del paciente. (196)

El nirsevimab no está recomendado para prevenir los casos de infección asociada a la atención en salud por VRS, y por lo tanto no se recomienda su uso para dicha indicación. (194) Hasta la fecha, el perfil de seguridad de nirsevimab es favorable, aunque los datos de seguimiento de seguridad más allá de 360 días son limitados. Se necesitan estudios sobre la duración de la inmunidad y la eficacia de las inyecciones de nirsevimab en varias temporadas de VRS. (189)

Los estudios estiman una disminución en la carga de la enfermedad por VRS en niños con la introducción de nirsevimab. La relación costo-efectividad de la profilaxis con Nirsevimab en lactantes menores de 7 meses de edad durante su primera temporada de VRS va a depender del precio del producto, la duración de la protección y un diseño cuidadoso de las intervenciones estacionales a utilizar en cada país. (197)

VACUNA

VACUNA PREF PARA LA MUJER EMBARAZADA CONTRA LA INFECCIÓN POR VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL

El conocimiento de la estructura y conformación de la proteína F en su estado prefusión, (es la forma en que se encuentra antes de que el virus infecte la célula, y el desarrollo de antígenos estables basados en este hallazgo), ha sido un descubrimiento crítico que permitió avanzar en el desarrollo de vacunas candidatas. Los mejores epítopes inmunizantes se encuentran en la

proteína F prefusión, pero esta forma es altamente inestable y rápidamente cambia su conformación a la forma F posfusión. Este cambio de conformación acarrea una pérdida de los mejores epítopes inmunizantes. Sólo los anticuerpos frente a la proteína F prefusión, pero no los anticuerpos frente a la forma posfusión, tienen capacidad neutralizante frente al virus y protegen frente a la infección y su gravedad.

La vacuna preF contra la infección por VRS (Abrysvo, Pfizer Inc.) fue aprobada por la FDA el 21 de agosto de 2023. Se trata de una vacuna bivalente recombinante estabilizada que contiene la proteína de prefusión F. (194)

Eficacia

Los estudios para la aprobación de la vacuna documentan una eficacia del 51.3% (29.4-66.8%) contra las atenciones por infección respiratoria baja por VRS, y del 56.8% (10.1-80.7%) en las hospitalizaciones por infección respiratoria baja por VRS. Las valoraciones de costo-efectividad han documentado ser una estrategia relativamente beneficiosa. El uso de ambos productos de forma concomitante no ha sido estudiado, por lo tanto, será necesario encontrar un buen equilibrio entre estas dos promisoras estrategias. (16, 121)

Seguridad

La vacuna ha demostrado ser segura para su uso en la mujer embarazada, sin presencia de efectos adversos sistémicos severos o no severos distintos a los observados con el uso de placebo.

En los estudios principales se documentó una tendencia al aumento de los partos prematuros al comparar el grupo que recibió vacuna entre las 24 y 36 semanas de gestación y el que recibió placebo (5.6% vs 4.7%). Las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas, sin embargo, un estudio fase III de una vacuna similar de GSK tuvo que ser detenido por un aumento en los nacimientos prematuros. A pesar de que los miembros de la ACIP consideran que no hay suficientes datos para poder determinar el riesgo o la seguridad de la vacuna, se modifica el rango de edad para la aplicación de la vacuna a mujeres embarazadas, y se define que esta sea recibida entre las 32 y 36 semanas de gestación (los estudios fueron realizados utilizando la vacuna entre las semanas 24 y 36 de gestación). También, fueron observados un número mayor de casos de desórdenes hipertensivos en las mujeres que recibieron vacunación en comparación con el uso de placebo (1.7% vs. 1.4%), sin ser estos estadísticamente significativos. Por esta razón, la FDA solicita la realización de estudios post comercialización para continuar estudiando ambos eventos. (194)

Administración e indicaciones

La vacuna está recomendada como una dosis única de 0.5 ml de forma intramuscular en mujeres embarazadas entre las 32 y 36 semanas de gestación. En los EE. UU. está recomendada su aplicación los dos meses previos al inicio de la estación de VRS, hasta los 2-3 meses antes de finalizar la estación respiratoria entre los meses de septiembre y enero. Puede administrarse concomitantemente con otras vacunas durante el embarazo (16, 198) como las vacunas contra tétano, difteria, y pertusis (Tdap), influenza y COVID-19, independientemente del tiempo transcurrido entre ellas. Pueden ser también aplicadas de forma simultánea en sitios anatómicos distintos. (196)

El uso de vacuna contra VRS en la embarazada y el posterior uso de nirsevimab en el niño no está recomendado excepto en aquellas mujeres que recibieron la vacunación menos de 14 días previo al parto, (16) o en condiciones que afecten la transferencia placentaria.

No existen estudios comparativos entre nirsevimab y vacunación materna. (16)

Se recomienda que la vacuna materna contra VRS no sea aplicada durante eventos de enfermedad severa, y está contraindicada en población con reacción alérgica severa a algún componente de la vacuna. (16, 194)

El uso de la vacuna contra VRS en embarazos subsecuentes debe ser estudiado, ya que no hay suficientes datos para recomendarla o conocer su eficacia en dosis subsecuentes. (16)

La vacunación contra VRS ha sido también recientemente aprobada para su uso en la población mayor de 60 años demostrando eficacia y seguridad en esta población también afectada por esta enfermedad. (199)

En las tablas 13 y 14, se puede observar un resumen de las aprobaciones internacionales del uso de tratamiento de prevención para VRS en las diferentes entidades de referencia, además de los estudios que llevaron a la aprobación de los diferentes medicamentos para inmunoprevención descritos previamente.

Tabla 13. Aprobaciones internacionales de diferentes entidades sobre el uso de tratamiento para la prevención de la infección por Virus Respiratorio Sincitial.

	FDA	ACIP	EMA	Última fecha de actualización de recomendaciones
Palivizumab	Junio 1998	1998	Agosto 1999	Julio 2023 (EE. UU.)
Nirsevimab	Julio 2023	Agosto 2023	Noviembre 2022	Agosto 2023
Vacuna preF contra VRS	Agosto 2023	Setiembre 2023	Agosto 2023	Agosto 2023

Tabla 14. Estudios utilizados para la aprobación de tratamiento para la prevención de infección por VRS.

DETALLES DEL ESTUDIO	DISEÑO DEL ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	OBJETIVO PRINCIPAL DEL ESTUDIO	HALLAZGOS
Palivizumab					
IMPact-RSV study group (181) (139 centros de EE. UU., Reino Unido, Canadá)	Estudio aleatorizado Doble ciego Placebo controlado	Prematuros menores de 35 semanas ó con displasia broncopulmonar (n=1,502 niños)	5 dosis intramusculares de palivizumab (15mg/kg) o placebo cada 30 días	Eficacia en la reducción de hospitalización con infección confirmada por VRS	55% reducción en hospitalizaciones por VRS (10.6% con placebo vs. 4.8% con palivizumab) 78% de hospitalización en prematuros solamente (8.1 vs. 1.8%), y 39% en prematuros con displasia broncopulmonar (12.8 vs. 7.9%).

Feltes, T.F. et al (183)	Estudio aleatorizado Doble ciego Placebo controlado	Pacientes con cardiopatía con repercusión hemodinámica (n=1,287)	5 dosis intramusculares de palivizumab (15mg/kg) o placebo cada 30 días	Seguridad, tolerancia y eficacia en la reducción de hospitalización por infección por VRS en pacientes con cardiopatía con repercusión hemodinámica	45% de reducción relativa en hospitalizaciones por VRS. 56% reducción total por 100 niños (p=0.003) 73% reducción total en los días de hospitalización con aumento de oxígeno suplementario por 100 niños (p=0.014)
Nirsevimab					
Griffin, M.P. et al (118)	Estudio fase 2b aleatorizado Placebo controlado	Prematuros (sin otra comorbilidad) nacidos entre 29-35 semanas menores de un año para el inicio de su primera estación respiratoria. (n=1,453)	1 dosis intramuscular de nirsevimab (50 mg) o placebo durante los 2 meses previos al inicio de la estación respiratoria por VRS. (Excluidos pacientes con criterios para recibir palivizumab)	Atención médica por infecciones de tracto respiratorio bajo asociado a VRS (en pacientes hospitalizados y ambulatorios) en los 150 días posterior a la colocación de nirsevimab.	70.1% disminución en atenciones médicas por infección tracto respiratorio bajo por VRS. 78.4% disminución en hospitalizaciones asociadas a infección por VRS.
Hammitt, L.L. et al (117)	Estudio MELODY Fase 3 Randomizado Placebo controlado	Niños nacidos posterior a las 35 semanas de gestación. (n=1,490)	1 dosis intramuscular de nirsevimab (50 mg en menores de 5kg ó 100 mg en mayores de 5kg) o placebo.	Atención médica por infección de tracto respiratorio bajo asociado a VRS en los 150 días posterior a la colocación de nirsevimab. Hospitalización asociada a infección de tracto respiratorio bajo por VRS en los 150 días posterior a colocación de nirsevimab.	74.5% disminución en atenciones médicas por infección tracto respiratorio bajo por VRS. 62.1% disminución en hospitalizaciones asociadas a infección por VRS.
Muller, W.J. et al (205)	Estudio MELODY Fase 3 aleatorizado Placebo controlado	Niños nacidos posterior a las 35 semanas de gestación. (n=3,012)	1 dosis intramuscular de nirsevimab (50 mg en menores de 5kg ó 100 mg en mayores de 5kg) o placebo.	Eficacia del nirsevimab	76.4% disminución en atenciones médicas por infección tracto respiratorio bajo por VRS. 76.8% disminución en hospitalizaciones asociadas a infección por VRS. 78.6% disminución en infección muy severa por VRS.
Domachowski, J. et al (190)	Estudio MEDLEY Estudio aleatorizado	Pretérmino elegibles para recibir palivizumab sin cardiopatía o enfermedad pulmonar crónica (cohorte prematuros) y prematuros con cardiopatías sin corrección completa o prematuros con enfermedad pulmonar crónica con intervención terapéutica por 6 meses (cohorte CHD-CLD) (n=925)	1 dosis intramuscular de nirsevimab (50 mg en menores de 5kg ó 100 mg en mayores de 5kg) seguido de 4 dosis mensuales de placebo comparado con 5 dosis intramusculares mensuales de palivizumab (15mg/kg)	Seguridad y farmacocinética de nirsevimab durante la primera estación respiratoria por VRS. Seguimiento a 3 meses.	Incidencia de eventos adversos fue similar entre grupos. Dos eventos adversos de interés se reportaron en el grupo de nirsevimab: trombocitopenia y brote cutáneo. Cinco muertes en el grupo de nirsevimab, no se asociaron al medicamento. Al día 151 los niveles séricos de nirsevimab fueron similares entre las dos cohortes Perfiles de seguridad tanto en pacientes con cardiopatía como con enfermedad pulmonar crónica fue similar a la observada con palivizumab.

Drysdale, S. et al (187)	Harmonie. Estudio aleatorizado 1:1 nirsevimab vs cuidado estandar	Niños menores de 12 meses nacidos >29 semanas entrando a su primera temporada de VRS. (n=8058, nirsevimab: 4037)	1 dosis intramuscular de nirsevimab (50 mg en menores de 5kg ó 100 mg en mayores de 5kg)	Seguridad e impacto del nirsevimab sobre hospitalización por VRS	Once bebés (0,3%) en el grupo de nirsevimab y 60 (1,5%) en el grupo de atención estándar fueron hospitalizados por infección del tracto respiratorio inferior asociada al VRS, lo que correspondió a una eficacia de nirsevimab del 83,2% (intervalo de confianza [IC] del 95%). , 67,8 a 92,0; p <0,001). Se produjo una infección muy grave del tracto respiratorio inferior asociada al VRS en 5 lactantes (0,1%) en el grupo de nirsevimab y en 19 (0,5%) en el grupo de atención estándar, lo que representó una eficacia de nirsevimab del 75,7% (IC del 95%, 32,8 a 92,9; P=0,004). La incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos.
Vacuna materna contra VRS					
Kampmann, B. et al (121) (centros de 18 países)	Estudio fase 3 aleatorizado Doble ciego Placebo controlado	Mujeres embarazadas entre las 24 y 36 semanas de gestación (n=7,392)	1 dosis intramuscular de 120 µg de vacuna bivalente contra proteína F prefusión del VRS o placebo.	Infección severa de tracto respiratorio bajo y atención médica por infecciones de tracto respiratorio bajo asociado a VRS en niños con 90, 120, 150, 180 días luego del nacimiento	81.8% eficacia para reducir atención médica por infección severa del tracto respiratorio bajo asociada a VRS a los 90 días del nacimiento, y de 69.4% a los 180 días. 57.1% eficacia para reducir atención médica por infecciones de tracto respiratorio bajo asociado a VRS a los 90 días del nacimiento

FUTURO EN MEDIDAS DE PREVENCIÓN

La enfermedad por VRS es altamente prioritaria en la edad pediátrica, por lo tanto, el desarrollo de nuevas medidas de prevención es actualmente estudiadas.

Clesrobimab (MK-1654) es un anticuerpo monoclonal que se encuentra actualmente en estudios de fase III para su uso en población pediátrica. Los resultados de efectividad y seguridad en estudios fase IIa son prometedores, y podría constituir una nueva terapia para la prevención de la enfermedad, hospitalizaciones y enfermedad severa. (200, 201)

El uso de vacunas vivas atenuadas en pediatría contra VRS se encuentra también en investigación, (202) con múltiples estudios avanzados para demostrar seguridad y efectividad contra enfermedad severa. También se encuentran en investigación con resultados de fases iniciales, el uso de vacunas de ARN mensajero contra VRS tanto para su uso en pediatría como en población adulta. (203, 204)

RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA (SLIPE) SOBRE EL USO DE ESTRATEGIAS DE INMUNOPREVENCIÓN CONTRA LA ENFERMEDAD POR VRS EN PEDIATRÍA

- ▶ El VRS ocasiona alta morbilidad y mortalidad en la población pediátrica, especialmente la vulnerable. Tiene estrecha relación con enfermedades invasivas bacterianas, uso incrementado de antibióticos, broncodilatadores, esteroides, detrimento de la salud pulmonar a mediano y largo plazo e impacto en los sistemas de atención sanitaria saturados durante la estacionalidad de la infección.
- ▶ La prevención de la infección por VRS debe ser una prioridad dentro de las políticas de salud pública de los países de la región. Ante la disponibilidad de nuevos biológicos, con evidencia para la prevención de la infección por VRS, se insta a los gobiernos de los países de América Latina y Caribe para que analicen la implementación de estrategias actualizadas de control de la enfermedad que incluyan la inmunización durante el embarazo o biológicos monoclonales en el recién nacido, como estrategias únicas o combinadas.
- ▶ Se recomienda implementar o fortalecer sistemas de vigilancia epidemiológica (incluyendo genómica) con el fin de medir el impacto de las medidas de control.
- ▶ La toma de decisiones debe basarse en datos locales y regionales, pero la ausencia de estos no es motivo para retrasar las implementaciones de estrategias de prevención que han demostrado su efectividad.
- ▶ Se requiere un plan de comunicación que contemple a la comunidad, a los profesionales de la salud y en especial a las embarazadas y madres jóvenes.
- ▶ Se debe compartir las evidencias de impacto, efectividad y seguridad con un mismo diseño de análisis metodológico en la región y comunicar en forma oportuna a través de reportes los datos obtenidos sobre impacto de las diferentes estrategias, sus limitaciones y desafíos para lograr así cambios programáticos y operativos en forma dinámica.

Referencias

1. Rha B, Curns AT, Lively JY, Campbell AP, Englund JA, Boom JA, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Young Children: 2015-2016. *Pediatrics*. 2020;146(1) doi:10.1542/peds.2019-3611.
2. Glatman-Freedman A, Kaufman Z, Applbaum Y, Dichtiar R, Steiman A, Gordon ES, et al. Respiratory Syncytial Virus hospitalization burden: a nation-wide population-based analysis, 2000-2017. *J Infect*. 2020;81(2):297-303 doi:10.1016/j.jinf.2020.05.078.
3. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10340):2047-64 doi:10.1016/S0140-6736(22)00478-0.
4. Cohen PR, Rybak A, Werner A, Bechet S, Desandes R, Hassid F, et al. Trends in pediatric ambulatory community acquired infections before and during COVID-19 pandemic: A prospective multicentric surveillance study in France. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;22:100497 doi:10.1016/j.lanepe.2022.100497.
5. Agathis NT, Patel K, Milucky J, Taylor CA, Whitaker M, Pham H, et al. Codetections of Other Respiratory Viruses Among Children Hospitalized With COVID-19. *Pediatrics*. 2023;151(2) doi:10.1542/peds.2022-059037.
6. Ljubin-Sternak S, Mestrovic T. Rhinovirus-A True Respiratory Threat or a Common Inconvenience of Childhood? *Viruses*. 2023;15(4) doi:10.3390/v15040825.
7. Kenmoe S, Kengne-Nde C, Ebogo-Belobo JT, Mbaga DS, Fatawou Modiyinji A, Njoum R. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of common respiratory viruses in children < 2 years with bronchiolitis in the pre-COVID-19 pandemic era. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242302 doi:10.1371/journal.pone.0242302.
8. Danino D, Ben-Shimol S, van der Beek BA, Givon-Lavi N, Avni YS, Greenberg D, et al. Decline in Pneumococcal Disease in Young Children During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in Israel Associated With Suppression of Seasonal Respiratory Viruses, Despite Persistent Pneumococcal Carriage: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):e1154-e64 doi:10.1093/cid/ciab1014.
9. Cohen R, Ashman M, Taha MK, Varon E, Angoulvant F, Levy C, et al. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now*. 2021;51(5):418-23 doi:10.1016/j.idnow.2021.05.004.
10. Needle RF, Russell RS. Immunity Debt, a Gap in Learning, or Immune Dysfunction? *Viral Immunol*. 2023;36(1):1-2 doi:10.1089/vim.2022.0204.
11. Cohen R, Levy C, Rybak A, Angoulvant F, Ouldali N, Grimprel E. Immune debt: Recrudescence of disease and confirmation of a contested concept. *Infect Dis Now*. 2023;53(2):104638 doi:10.1016/j.idnow.2022.12.003.
12. Bardsley M, Morbey RA, Hughes HE, Beck CR, Watson CH, Zhao H, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in England during the COVID-19 pandemic, measured by laboratory, clinical, and syndromic surveillance: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(1):56-66 doi:10.1016/S1473-3099(22)00525-4.
13. Binns E, Tuckerman J, Licciardi PV, Wurzel D. Respiratory syncytial virus, recurrent wheeze and asthma: A narrative review of pathophysiology, prevention and future directions. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(10):1741-6 doi:10.1111/jpc.16197.
14. Branche AR, Saiman L, Walsh EE, Falsey AR, Sieling WD, Greendyke W, et al. Incidence of Respiratory Syncytial Virus Infection Among Hospitalized Adults, 2017-2020. *Clin Infect Dis*. 2022;74(6):1004-11 doi:10.1093/cid/ciab595.
15. Estado Mundial de la Infancia 2023: Para cada infancia, vacunación Disponible en: <https://www.unicef.org/media/139001/file/Estado%20Mundial%20de%20la%20Infancia%202023.pdf%20Abril%202023>: UNICEF Innocenti – Centro Mundial de Investigaciones y Estudios Prospectivos; 2023 [
16. Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, Prill MM, Ortega-Sanchez IR, Moulia DL, et al. Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(41):1115-22 doi:10.15585/mmwr.mm7241e1.
17. Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, Roper LE, Brooks O, Sanchez PJ, et al. Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(34):920-5 doi:10.15585/mmwr.mm7234a4.
18. Collins PL, Fearn R, Graham BS. Respiratory syncytial virus: virology, reverse genetics, and pathogenesis of disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;372:3-38 doi:10.1007/978-3-642-38919-1_1.
19. Afonso CL, Amarasinghe CK, Banyai K, Bao Y, Basler CF, Bavari S, et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2016. *Arch Virol*. 2016;161(8):2351-60 doi:10.1007/s00705-016-2880-1.

20. Fearnls R, Deval J. New antiviral approaches for respiratory syncytial virus and other mononegaviruses: Inhibiting the RNA polymerase. *Antiviral Res.* 2016;134:63-76 doi:10.1016/j.antiviral.2016.08.006.
21. Bergeron HC, Tripp RA. Immunopathology of RSV: An Updated Review. *Viruses.* 2021;13(12) doi:10.3390/v13122478.
22. Shang Z, Tan S, Ma D. Respiratory syncytial virus: from pathogenesis to potential therapeutic strategies. *Int J Biol Sci.* 2021;17(14):4073-91 doi:10.7150/ijbs.64762.
23. Choi Y, Mason CS, Jones LP, Crabtree J, Jorquera PA, Tripp RA. Antibodies to the central conserved region of respiratory syncytial virus (RSV) G protein block RSV G protein CX3C-CX3CR1 binding and cross-neutralize RSV A and B strains. *Viral Immunol.* 2012;25(3):193-203 doi:10.1089/vim.2011.0094.
24. Yu JM, Fu YH, Peng XL, Zheng YP, He JS. Genetic diversity and molecular evolution of human respiratory syncytial virus A and B. *Sci Rep.* 2021;11(1):12941 doi:10.1038/s41598-021-92435-1.
25. McLellan JS, Ray WC, Peeples ME. Structure and function of respiratory syncytial virus surface glycoproteins. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;372:83-104 doi:10.1007/978-3-642-38919-1_4.
26. Rodriguez-Fernandez R, Mejias A, Ramilo O. Monoclonal Antibodies for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(5S):S35-S9 doi:10.1097/INF.0000000000003121.
27. Pinto RA, Arredondo SM, Bono MR, Gaggero AA, Diaz PV. T helper 1/T helper 2 cytokine imbalance in respiratory syncytial virus infection is associated with increased endogenous plasma cortisol. *Pediatrics.* 2006;117(5):e878-86 doi:10.1542/peds.2005-2119.
28. Legg JP, Hussain IR, Warner JA, Johnston SL, Warner JO. Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(6):633-9 doi:10.1164/rccm.200210-1148OC.
29. Garcia C, Soriano-Fallas A, Lozano J, Leos N, Gomez AM, Ramilo O, et al. Decreased innate immune cytokine responses correlate with disease severity in children with respiratory syncytial virus and human rhinovirus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(1):86-9 doi:10.1097/INF.0b013e31822dc8c1.
30. Heinonen S, Velazquez VM, Ye F, Mertz S, Acero-Bedoya S, Smith B, et al. Immune profiles provide insights into respiratory syncytial virus disease severity in young children. *Sci Transl Med.* 2020;12(540) doi:10.1126/scitranslmed.aaw0268.
31. Taveras J, Garcia-Maurino C, Moore-Clingenpeel M, Xu Z, Mertz S, Ye F, et al. Type III Interferons, Viral Loads, Age, and Disease Severity in Young Children With Respiratory Syncytial Virus Infection. *J Infect Dis.* 2022;227(1):61-70 doi:10.1093/infdis/jiac404.
32. Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, Korsten K, Langedijk AC, van de Ven PM, et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med.* 2023;11(4):341-53 doi:10.1016/S2213-2600(22)00414-3.
33. Zar HJ, Nduru P, Stadler JAM, Gray D, Barnett W, Lesosky M, et al. Early-life respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in a South African birth cohort: epidemiology and effect on lung health. *Lancet Glob Health.* 2020;8(10):e1316-e25 doi:10.1016/S2214-109X(20)30251-5.
34. Wang X, Li Y, Vazquez Fernandez L, Teirlinck AC, Lehtonen T, van Wijhe M, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospital Admissions and Bed Days in Children <5 Years of Age in 7 European Countries. *J Infect Dis.* 2022;226(Suppl 1):S22-S8 doi:10.1093/infdis/jiab560.
35. Collaborators GBDLRI. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(11):1191-210 doi:10.1016/S1473-3099(18)30310-4.
36. Duan Y, Jiang M, Huang Q, Jia M, Yang W, Feng L. Incidence, hospitalization, and mortality in children aged 5 years and younger with respiratory syncytial virus-related diseases: A systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2023;17(5):e13145 doi:10.1111/irv.13145.
37. Mazur NI, Lowensteyn YN, Willemsen JE, Gill CJ, Forman L, Mwananyanda LM, et al. Global Respiratory Syncytial Virus-Related Infant Community Deaths. *Clin Infect Dis.* 2021;73(Suppl_3):S229-S37 doi:10.1093/cid/ciab528.
38. Billard MN, van de Ven PM, Baraldi B, Kragten-Tabatabaie L, Bont LJ, Wildenbeest JG. International changes in respiratory syncytial virus (RSV) epidemiology during the COVID-19 pandemic: Association with school closures. *Influenza Other Respir Viruses.* 2022;16(5):926-36 doi:10.1111/irv.12998.
39. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses.* 2021;13(2) doi:10.3390/v13020202.
40. Chuang YC, Lin KP, Wang LA, Yeh TK, Liu PY. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Respiratory Syncytial Virus Infection: A Narrative Review. *Infect Drug Resist.* 2023;16:661-75 doi:10.2147/IDR.S396434.
41. Bozzola E, Barni S, Villani A. Respiratory Syncytial Virus Pediatric Hospitalization in the COVID-19 Era. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(23) doi:10.3390/ijerph192315455.

42. Hamid S, Winn A, Parikh R, Jones JM, McMorrow M, Prill MM, et al. Seasonality of Respiratory Syncytial Virus - United States, 2017-2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(14):355-61 doi:10.15585/mmwr.mm7214a1.
43. Kusma JD, Macy ML, Kociolek LK, Davis MM, Ramgopal S. Seasonality in Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations and Immunoprophylaxis. *JAMA Health Forum.* 2023;4(6):e231582 doi:10.1001/jamahealthforum.2023.1582.
44. Zhang S, Akmar LZ, Bailey F, Rath BA, Alchikh M, Schweiger B, et al. Cost of Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Infection Management in Young Children at the Regional and Global Level: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis.* 2020;222(Suppl 7):S680-S7 doi:10.1093/infdis/jiz683.
45. Mac S, Sumner A, Duchesne-Belanger S, Stirling R, Tunis M, Sander B. Cost-effectiveness of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2019;143(5) doi:10.1542/peds.2018-4064.
46. Actualización Informe Influenza SE 33 Año 2023 Disponible en: <http://epi.minsal.cl/actualizacion-informe-influenza-se-33-a-no-2023/>; Ministerio de Salud Gobierno de Chile; 2023 [
47. Informe de Circulación de Virus Respiratorios Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2023/08/Informe-circulacion-virus-respiratorios-SE33-22-08-2023-1.pdf>; Ministerio de Salud de Chile; 2023 [
48. Alerta epidemiológica - Influenza, virus respiratorio sincitial y SARS-CoV-2 Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-influenza-virus-respiratorio-sincitial-sars-cov-2-6-junio-2023>; Organización Panamericana de la Salud; 2023
49. Sabadini JP. InfoGripe indica aumento de casos de H1N1 em adultos. Agência Fiocruz de Notícias. 2023.
50. Boletín Epidemiológico Semanal: semana epidemiológica 32 Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2022_Boletin_epidemiologico_semana_32.pdf; Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia; 2022 [
51. Dolores A, Stephanie G, Mercedes SN, Erica G, Mistchenko AS, Mariana V. RSV reemergence in Argentina since the SARS-CoV-2 pandemic. *J Clin Virol.* 2022;149:105126 doi:10.1016/j.jcv.2022.105126.
52. Bardach A, Rey-Ares L, Cafferata ML, Cormick G, Romano M, Ruvinsky S, et al. Systematic review and meta-analysis of respiratory syncytial virus infection epidemiology in Latin America. *Rev Med Virol.* 2014;24(2):76-89 doi:10.1002/rmv.1775.
53. Ferolla FM, Soffe J, Mistchenko A, Contrini MM, Lopez EL. Clinical and epidemiological impact of respiratory syncytial virus and identification of risk factors for severe disease in children hospitalized due to acute respiratory tract infection. *Arch Argent Pediatr.* 2019;117(4):216-23 doi:10.5546/aap.2019.eng.216.
54. Gonzalez-Ortiz AM, Bernal-Silva S, Comas-Garcia A, Vega-Morua M, Garrocho-Rangel ME, Noyola DE. Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Hospitalized Children. *Arch Med Res.* 2019;50(6):377-83 doi:10.1016/j.arcmed.2019.10.005.
55. Meyer VMC, Siqueira MM, Costa P, Caetano BC, Oliveira Lopes JC, Folescu TW, et al. Clinical impact of respiratory virus in pulmonary exacerbations of children with Cystic Fibrosis. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240452 doi:10.1371/journal.pone.0240452.
56. Rodriguez-Martinez CE, Barbosa-Ramirez J, Acuna-Cordero R. Predictors of poor outcomes of respiratory syncytial virus acute lower respiratory infections in children under 5 years of age in a middle-income tropical country based on the National Public Health Surveillance System. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(5):1188-95 doi:10.1002/ppul.25866.
57. Esparza-Miranda LA, Juarez-Tobias S, Munoz-Escalante JC, Oliva-Jara UA, Cadena-Mota S, Wong-Chew RM, et al. Clinical and Epidemiologic Characteristics of Infants Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection During the 2022-2023 Season in Mexico. *Pediatr Infect Dis J.* 2023;42(10):e382-e4 doi:10.1097/INF.0000000000004013.
58. Buendia JA, Polack FP, Patino DG. Clinical Manifestations and Outcomes of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children Less Than Two Years in Colombia. *Indian Pediatr.* 2021;58(11):1091-2
59. Buendia JA, Guerrero Patino D. Importance of respiratory syncytial virus as a predictor of hospital length of stay in bronchiolitis. *F1000Res.* 2021;10:110 doi:10.12688/f1000research.40670.3.
60. Comas-Garcia A, Aguilera-Martinez JI, Escalante-Padron FJ, Lima-Rogel V, Gutierrez-Mendoza LM, Noyola DE. Clinical impact and direct costs of nosocomial respiratory syncytial virus infections in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control.* 2020;48(9):982-6 doi:10.1016/j.ajic.2020.04.009.
61. Buendia JA, Patino DG. Costs of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Colombia. *Pharmacoecoon Open.* 2021;5(1):71-6 doi:10.1007/s41669-020-00218-7.
62. Rocha-Filho CR, Ramalho GS, Martins JWL, Lucchetta RC, Pinto A, da Rocha AP, et al. Economic burden of respiratory syncytial and parainfluenza viruses in children of upper-middle-income countries: a systematic review. *J Pediatr (Rio J).* 2023 doi:10.1016/j.jpmed.2023.05.003.
63. Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceno MP, Castro-Rodriguez JA. Direct medical costs of RSV-related bronchiolitis hospitalizations in a middle-income tropical country. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020;48(1):56-61 doi:10.1016/j.aller.2019.04.004.
64. Buendia JA, Patino DG, Sinisterra D. Cost of illness of RSV infection in a middle-income tropical country. *Turk J Pediatr.* 2021;63(4):673-82 doi:10.24953/turkjpmed.2021.04.015.

65. Shemilt IJTMM. A Web-Based Tool for Adjusting Costs to a Specific Target Currency and Price Year. *Evidence & Policy*. 2010;6(1):51-9 doi:<https://doi.org/10.1332/174426410X482999>.
66. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390(10098):946-58 doi:10.1016/S0140-6736(17)30938-8.
67. Villamil JPS, Polack FP, Buendia JA. Disability-adjusted life years for respiratory syncytial virus in children under 2 years. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1679 doi:10.1186/s12889-020-09796-x.
68. Caballero MT, Bianchi AM, Nuno A, Ferretti AJP, Polack LM, Remondino I, et al. Mortality Associated With Acute Respiratory Infections Among Children at Home. *J Infect Dis*. 2019;219(3):358-64 doi:10.1093/infdis/jiy517.
69. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(1):74-98 doi:10.1128/CMR.00032-09.
70. Bloom-Feshbach K, Alonso WJ, Charu V, Tamerius J, Simonsen L, Miller MA, et al. Latitudinal variations in seasonal activity of influenza and respiratory syncytial virus (RSV): a global comparative review. *PLoS One*. 2013;8(2):e54445 doi:10.1371/journal.pone.0054445.
71. Monto AS. Occurrence of respiratory virus: time, place and person. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(1 Suppl):S58-64 doi:10.1097/01.inf.0000108193.91607.34.
72. Li Y, Reeves RM, Wang X, Bassat Q, Brooks WA, Cohen C, et al. Global patterns in monthly activity of influenza virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and metapneumovirus: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(8):e1031-e45 doi:10.1016/S2214-109X(19)30264-5.
73. Shek LP, Lee BW. Epidemiology and seasonality of respiratory tract virus infections in the tropics. *Paediatr Respir Rev*. 2003;4(2):105-11 doi:10.1016/S1526-0542(03)00024-1.
74. Xie X, Li Y, Chwang AT, Ho PL, Seto WH. How far droplets can move in indoor environments--revisiting the Wells evaporation-falling curve. *Indoor Air*. 2007;17(3):211-25 doi:10.1111/j.1600-0668.2007.00469.x.
75. Paynter S. Humidity and respiratory virus transmission in tropical and temperate settings. *Epidemiol Infect*. 2015;143(6):1110-8 doi:10.1017/S0950268814002702.
76. Hall CB, Douglas RG, Jr., Geiman JM. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*. 1980;141(1):98-102 doi:10.1093/infdis/141.1.98.
77. Gardinassi LG, Marques Simas PV, Salomao JB, Durigon EL, Zanetta Trevisan DM, Cordeiro JA, et al. Seasonality of viral respiratory infections in southeast of Brazil: the influence of temperature and air humidity. *Braz J Microbiol*. 2012;43(1):98-108 doi:10.1590/S1517-838220120001000011.
78. Cui DL, S.; Wang D. Observed and projected changes in global climate zones based on Köppen climate classification. *WIREs Climate Change*. 2021;12(3):e701 doi:<https://doi.org/10.1002/wcc.701>.
79. Regional Update, Influenza and Other Respiratory Viruses. *Epidemiological Week 30* Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57870>; Organización Panamericana de la Salud; 2023 [
80. Stensballe LG, Devasundaram JK, Simoes EA. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(2 Suppl):S21-32 doi:10.1097/01.inf.0000053882.70365.c9.
81. Tamerius J, Nelson MI, Zhou SZ, Viboud C, Miller MA, Alonso WJ. Global influenza seasonality: reconciling patterns across temperate and tropical regions. *Environ Health Perspect*. 2011;119(4):439-45 doi:10.1289/ehp.1002383.
82. Dowell SF. Seasonal variation in host susceptibility and cycles of certain infectious diseases. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(3):369-74 doi:10.3201/eid0703.010301.
83. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*. 2006;134(6):1129-40 doi:10.1017/S0950268806007175.
84. Heraud JM, Razanajatovo NH, Viboud C. Global circulation of respiratory viruses: from local observations to global predictions. *Lancet Glob Health*. 2019;7(8):e982-e3 doi:10.1016/S2214-109X(19)30277-3.
85. Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, Rodriguez-Tenreiro C, Sly P, Ramilo O, et al. Respiratory Syncytial Virus Seasonality: A Global Overview. *J Infect Dis*. 2018;217(9):1356-64 doi:10.1093/infdis/jiy056.
86. Chadha M, Hirve S, Bancej C, Barr I, Baumeister E, Caetano B, et al. Human respiratory syncytial virus and influenza seasonality patterns--Early findings from the WHO global respiratory syncytial virus surveillance. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020;14(6):638-46 doi:10.1111/irv.12726.
87. Pangesti KNA, El Ghany MA, Kesson AM, Hill-Cawthorne GA. Respiratory syncytial virus in the Western Pacific Region: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2019;9(2):020431 doi:10.7189/jogh.09.020431.

88. Suryadevara M, Domachowske JB. Epidemiology and Seasonality of Childhood Respiratory Syncytial Virus Infections in the Tropics. *Viruses*. 2021;13(4) doi:10.3390/v13040696.
89. Freitas AR, Donalisio MR. Respiratory syncytial virus seasonality in Brazil: implications for the immunisation policy for at-risk populations. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016;111(5):294-301 doi:10.1590/0074-02760150341.
90. Baumeister E, Duque J, Varela T, Palekar R, Couto P, Savy V, et al. Timing of respiratory syncytial virus and influenza epidemic activity in five regions of Argentina, 2007-2016. *Influenza Other Respir Viruses*. 2019;13(1):10-7 doi:10.1111/irv.12596.
91. Lucion MF, Juarez Mdel V, Viegas M, Castellano V, Romanin VS, Grobaporto M, et al. Respiratory syncytial virus: clinical and epidemiological pattern in pediatric patients admitted to a children's hospital between 2000 and 2013. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(5):397-404 doi:10.5546/aap.2014.eng.397.
92. Gurgel RQ, Bezerra PGM, Duarte M, Moura AA, Souza EL, Silva L, et al. Relative frequency, Possible Risk Factors, Viral Codetection Rates, and Seasonality of Respiratory Syncytial Virus Among Children With Lower Respiratory Tract Infection in Northeastern Brazil. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(15):e3090 doi:10.1097/MD.0000000000003090.
93. Moreira LP, Watanabe ASA, Camargo CN, Melchior TB, Granato C, Bellei N. Respiratory syncytial virus evaluation among asymptomatic and symptomatic subjects in a university hospital in Sao Paulo, Brazil, in the period of 2009-2013. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(3):326-30 doi:10.1111/irv.12518.
94. Bouzas ML, Oliveira JR, Fukutani KF, Borges IC, Barral A, Van der Gucht W, et al. Respiratory syncytial virus a and b display different temporal patterns in a 4-year prospective cross-sectional study among children with acute respiratory infection in a tropical city. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(41):e5142 doi:10.1097/MD.0000000000005142.
95. Palomino MAL, J.; Moraga, G.; Avendaño, L. F. Severity of primary acute lower respiratory infection for RSV groups A and B. *Rev Chil Pediatr*. 2004(Supl):S18-24
96. Avendano LF, Palomino MA, Larranaga C. Surveillance for respiratory syncytial virus in infants hospitalized for acute lower respiratory infection in Chile (1989 to 2000). *J Clin Microbiol*. 2003;41(10):4879-82 doi:10.1128/JCM.41.10.4879-4882.2003.
97. Pineros JG, Baquero H, Bastidas J, Garcia J, Ovalle O, Patino CM, et al. Respiratory syncytial virus infection as a cause of hospitalization in population under 1 year in Colombia. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(6):544-8 doi:10.1016/j.jpmed.2013.04.002.
98. Gamba-Sanchez N, Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceno MP. Epidemic activity of respiratory syncytial virus is related to temperature and rainfall in equatorial tropical countries. *Epidemiol Infect*. 2016;144(10):2057-63 doi:10.1017/S0950268816000273.
99. Mora DA, W.; Taylor, L.; Hun, L. Detection of Human Respiratory Syncytial Virus subtypes A and B in hospitalized children in Costa Rica. *Acta Medica Costarric*. 2011;53(1):20-5
100. Caini S, de Mora D, Olmedo M, Portugal D, Becerra MA, Mejia M, et al. The epidemiology and severity of respiratory viral infections in a tropical country: Ecuador, 2009-2016. *J Infect Public Health*. 2019;12(3):357-63 doi:10.1016/j.jiph.2018.12.003.
101. Jonnalagadda S, Rodriguez O, Estrella B, Sabin LL, Sempertegui F, Hamer DH. Etiology of severe pneumonia in Ecuadorian children. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171687 doi:10.1371/journal.pone.0171687.
102. Azziz-Baumgartner E, Duca LM, Gonzalez R, Calvo A, Kaydos-Daniels SC, Olson N, et al. Incidence of respiratory virus illness and hospitalizations in a Panama and El Salvador birth cohort, 2014-2018. *Lancet Reg Health Am*. 2022;13:None doi:10.1016/j.lana.2022.100304.
103. Gamino-Arroyo AE, Moreno-Espinosa S, Llamosas-Gallardo B, Ortiz-Hernandez AA, Guerrero ML, Galindo-Fraga A, et al. Epidemiology and clinical characteristics of respiratory syncytial virus infections among children and adults in Mexico. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11(1):48-56 doi:10.1111/irv.12414.
104. Rodriguez-Auad JP, Nava-Frias M, Casasola-Flores J, Johnson KM, Nava-Ruiz A, Perez-Robles V, et al. The epidemiology and clinical characteristics of respiratory syncytial virus infection in children at a public pediatric referral hospital in Mexico. *Int J Infect Dis*. 2012;16(7):e508-13 doi:10.1016/j.ijid.2012.03.001.
105. Noyola DE, Zuviri-Gonzalez A, Castro-Garcia JA, Ochoa-Zavala JR. Impact of respiratory syncytial virus on hospital admissions in children younger than 3 years of age. *J Infect*. 2007;54(2):180-4 doi:10.1016/j.jinf.2006.02.004.
106. Wong-Chew RM, Garcia-Leon ML, Noyola DE, Perez Gonzalez LF, Gaitan Meza J, Vilasenor-Sierra A, et al. Respiratory viruses detected in Mexican children younger than 5 years old with community-acquired pneumonia: a national multicenter study. *Int J Infect Dis*. 2017;62:32-8 doi:10.1016/j.ijid.2017.06.020.
107. Kubale J, Kuan G, Gresh L, Ojeda S, Azziz-Baumgartner E, Sanchez N, et al. Assessing the Incidence of Symptomatic Respiratory Syncytial Virus Illness Within a Prospective Birth Cohort in Managua, Nicaragua. *Clin Infect Dis*. 2020;70(10):2029-35 doi:10.1093/cid/ciz585.
108. Wu A, Budge PJ, Williams J, Griffin MR, Edwards KM, Johnson M, et al. Incidence and Risk Factors for Respiratory Syncytial Virus and Human Metapneumovirus Infections among Children in the Remote Highlands of Peru. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130233 doi:10.1371/journal.pone.0130233.

109. del Valle Mendoza J, Cornejo-Tapia A, Weigl P, Verne E, Nazario-Fuertes R, Ugarte C, et al. Incidence of respiratory viruses in Peruvian children with acute respiratory infections. *J Med Virol*. 2015;87(6):917-24 doi:10.1002/jmv.24159.
110. Howard LM, Johnson M, Williams JV, Zhu Y, Gil AI, Edwards KM, et al. Respiratory Viral Detections During Symptomatic and Asymptomatic Periods in Young Andean Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(10):1074-80 doi:10.1097/INF.0000000000000812.
111. Matias I, Garcia I, Garcia-Fragoso L, Puig G, Pedraza L, Rodriguez L, et al. Trends of Respiratory Syncytial Virus Infections in Children under 2 Years of Age in Puerto Rico. *P R Health Sci J*. 2015;34(2):98-101
112. Grunberg M, Sno R, Adhin MR. Epidemiology of respiratory viruses in patients with severe acute respiratory infections and influenza-like illness in Suriname. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;15(1):72-80 doi:10.1111/irv.12791.
113. Valero N, Larreal Y, Arocha F, Gotera J, Mavarez A, Bermudez J, et al. [Viral etiology of acute respiratory infections]. *Invest Clin*. 2009;50(3):359-68
114. 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 doi:10.1016/j.ijid.2019.10.025.
115. Staadegaard L, Caini S, Wangchuk S, Thapa B, de Almeida WAF, de Carvalho FC, et al. Defining the seasonality of respiratory syncytial virus around the world: National and subnational surveillance data from 12 countries. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;15(6):732-41 doi:10.1111/irv.12885.
116. Santos RO, Borges IC, Souza ML, Bouzas ML, Nascimento-Carvalho CM. Seasonality of distinct respiratory viruses in a tropical city: implications for prophylaxis. *Trop Med Int Health*. 2021;26(6):672-9 doi:10.1111/tmi.13571.
117. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022;386(9):837-46 doi:10.1056/NEJMoa2110275.
118. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020;383(5):415-25 doi:10.1056/NEJMoa1913556.
119. Venkatesan P. Nirsevimab: a promising therapy for RSV. *Lancet Microbe*. 2022;3(5):e335 doi:10.1016/S2666-5247(22)00097-0.
120. Radin JM, Hawksworth AW, Kammerer PE, Balansay M, Raman R, Lindsay SP, et al. Epidemiology of pathogen-specific respiratory infections among three US populations. *PLoS One*. 2014;9(12):e114871 doi:10.1371/journal.pone.0114871.
121. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simoes EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1451-64 doi:10.1056/NEJMoa2216480.
122. Lewnard JA, Fries LF, Cho I, Chen J, Laxminarayan R. Prevention of antimicrobial prescribing among infants following maternal vaccination against respiratory syncytial virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(12):e2112410119 doi:10.1073/pnas.2112410119.
123. Li Y, Hodgson D, Wang X, Atkins KE, Feikin DR, Nair H. Respiratory syncytial virus seasonality and prevention strategy planning for passive immunisation of infants in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(9):1303-12 doi:10.1016/S1473-3099(20)30703-9.
124. Carvajal JJ, Avellaneda AM, Salazar-Ardiles C, Maya JE, Kalergis AM, Lay MK. Host Components Contributing to Respiratory Syncytial Virus Pathogenesis. *Front Immunol*. 2019;10:2152 doi:10.3389/fimmu.2019.02152.
125. Piedimonte G. RSV infections: State of the art. *Cleve Clin J Med*. 2015;82(11 Suppl 1):S13-8 doi:10.3949/ccjm.82.s1.03.
126. Checchia P. Identification and management of severe respiratory syncytial virus. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(23 Suppl 8):S7-12 doi:10.2146/ajhp080439.
127. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus--a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(3):331-79 doi:10.1007/s12016-013-8368-9.
128. Bottau P, Liotti L, Laderchi E, Palpacelli A, Calamelli E, Colombo C, et al. Something Is Changing in Viral Infant Bronchiolitis Approach. *Front Pediatr*. 2022;10:865977 doi:10.3389/fped.2022.865977.
129. 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;17(2):e13100 doi:10.1111/irv.13100.
130. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe RSV bronchiolitis. *Lancet*. 2006;368(9540):988 doi:10.1016/S0140-6736(06)69409-9.
131. Bakalli I. Liver Dysfunction in Severe Sepsis from Respiratory Syncytial Virus. *J Pediatr Intensive Care*. 2018;7(2):110-4 doi:10.1055/s-0037-1612609.
132. Haddadin Z, Beveridge S, Fernandez K, Rankin DA, Probst V, Spieker AJ, et al. Respiratory Syncytial Virus Disease Severity in Young Children. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4384-e91 doi:10.1093/cid/ciaa1612.
133. Liu W, Chen D, Tan W, Xu D, Qiu S, Zeng Z, et al. Epidemiology and Clinical Presentations of Respiratory Syncytial Virus Subgroups A and B Detected with Multiplex Real-Time PCR. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165108 doi:10.1371/journal.pone.0165108.

134. Mejias A, Brenes-Chacon H, Garcia-Maurino C, Moore-Clingenpeel M, Ramilo O. Clinical Disease Severity Scores and Viral Loads in Children With Respiratory Syncytial Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2021;72(12):e1160-e2 doi:10.1093/cid/ciaa1752.
135. Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman JE, Gorodischer R, Moses SW. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics*. 1983;71(1):13-8
136. Garcia-Maurino C, Moore-Clingenpeel M, Thomas J, Mertz S, Cohen DM, Ramilo O, et al. Viral Load Dynamics and Clinical Disease Severity in Infants With Respiratory Syncytial Virus Infection. *J Infect Dis*. 2019;219(8):1207-15 doi:10.1093/infdis/jiy655.
137. Brenes-Chacon H, Garcia-Maurino C, Moore-Clingenpeel M, Mertz S, Ye F, Cohen DM, et al. Age-dependent Interactions Among Clinical Characteristics, Viral Loads and Disease Severity in Young Children With Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(2):116-22 doi:10.1097/INF.0000000000002914.
138. Manzoni P, Figueras-Aloy J, Simoes EAF, Checchia PA, Fauroux B, Bont L, et al. Defining the Incidence and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Children with Chronic Diseases. *Infect Dis Ther*. 2017;6(3):383-411 doi:10.1007/s40121-017-0160-3.
139. Checchia PA, Paes B, Bont L, Manzoni P, Simoes EA, Fauroux B, et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Congenital Heart Disease. *Infect Dis Ther*. 2017;6(1):37-56 doi:10.1007/s40121-016-0142-x.
140. Kim YJ, Guthrie KA, Waghmare A, Walsh EE, Falsey AR, Kuypers J, et al. Respiratory syncytial virus in hematopoietic cell transplant recipients: factors determining progression to lower respiratory tract disease. *J Infect Dis*. 2014;209(8):1195-204 doi:10.1093/infdis/jit832.
141. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):020416 doi:10.7189/jogh.05.020416.
142. Gijtenbeek RG, Kerstjens JM, Reijneveld SA, Duiverman EJ, Bos AF, Vrijlandt EJ. RSV infection among children born moderately preterm in a community-based cohort. *Eur J Pediatr*. 2015;174(4):435-42 doi:10.1007/s00431-014-2415-2.
143. Shi T, Vennard S, Mahdy S, Nair H, investigators R. Risk Factors for Poor Outcome or Death in Young Children With Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Tract Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis*. 2022;226(Suppl 1):S10-S6 doi:10.1093/infdis/jiaa751.
144. Kumar N, Sharma S, Barua S, Tripathi BN, Rouse BT. Virological and Immunological Outcomes of Coinfections. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(4) doi:10.1128/CMR.00111-17.
145. Du Y, Wang C, Zhang Y. Viral Coinfections. *Viruses*. 2022;14(12) doi:10.3390/v14122645.
146. Antalis E, Oikonomopoulou Z, Kottaridi C, Kossyvakis A, Spathis A, Magkana M, et al. Mixed viral infections of the respiratory tract; an epidemiological study during consecutive winter seasons. *J Med Virol*. 2018;90(4):663-70 doi:10.1002/jmv.25006.
147. Yen CY, Wu WT, Chang CY, Wong YC, Lai CC, Chan YJ, et al. Viral etiologies of acute respiratory tract infections among hospitalized children - A comparison between single and multiple viral infections. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(6):902-10 doi:10.1016/j.jmii.2019.08.013.
148. Bernet Sanchez A, Belles Belles A, Garcia Gonzalez M, Minguell Domingo L, Sole Mir E. Clinical relevance of viral codetection in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2023 doi:10.1016/j.eimce.2023.07.001.
149. Malveste Ito CR, Moreira ALE, Silva P, Santos MO, Santos APD, Rezio GS, et al. Viral Coinfection of Children Hospitalized with Severe Acute Respiratory Infections during COVID-19 Pandemic. *Biomedicines*. 2023;11(5) doi:10.3390/biomedicines11051402.
150. Stobbelaar K, Mangodt TC, Van der Gucht W, Delhaise L, Andries J, Gille V, et al. Risk Factors Associated with Severe RSV Infection in Infants: What Is the Role of Viral Co-Infections? *Microbiol Spectr*. 2023;11(3):e0436822 doi:10.1128/spectrum.04368-22.
151. Diaz-Diaz A, Garcia-Maurino C, Jordan-Villegas A, Naples J, Ramilo O, Mejias A. Viral Bacterial Interactions in Children: Impact on Clinical Outcomes. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(6S Suppl 1):S14-S9 doi:10.1097/INF.0000000000002319.
152. Diaz-Diaz A, Bunsow E, Garcia-Maurino C, Moore-Clingenpeel M, Naples J, Juergensen A, et al. Nasopharyngeal Codetection of Haemophilus influenzae and Streptococcus pneumoniae Shapes Respiratory Syncytial Virus Disease Outcomes in Children. *J Infect Dis*. 2022;225(5):912-23 doi:10.1093/infdis/jiab481.
153. Dagan R, van der Beek BA, Ben-Shimol S, Greenberg D, Shemer-Avni Y, Weinberger DM, et al. The COVID-19 pandemic as an opportunity for unravelling the causative association between respiratory viruses and pneumococcus-associated disease in young children: a prospective study. *EBioMedicine*. 2023;90:104493 doi:10.1016/j.ebiom.2023.104493.
154. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368(19):1791-9 doi:10.1056/NEJMoal211917.

155. Rosas-Salazar C, Chirkova T, Gebretsadik T, Chappell JD, Peebles RS, Jr., Dupont WD, et al. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study. *Lancet*. 2023;401(10389):1669-80 doi:10.1016/S0140-6736(23)00811-5.
156. Simoes EA, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick L, Groothuis JR, et al. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(2):256-62 doi:10.1016/j.jaci.2010.05.026.
157. Scheltema NM, Nibbelke EE, Pouw J, Blanken MO, Rovers MM, Naaktgeboren CA, et al. Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(4):257-64 doi:10.1016/S2213-2600(18)30055-9.
158. Gutierrez MJ, Nino G, Landeo-Gutierrez JS, Weiss MR, Preciado DA, Hong X, et al. Lower respiratory tract infections in early life are associated with obstructive sleep apnea diagnosis during childhood in a large birth cohort. *Sleep*. 2021;44(12) doi:10.1093/sleep/zsab198.
159. Allinson JP, Chaturvedi N, Wong A, Shah I, Donaldson GC, Wedzicha JA, et al. Early childhood lower respiratory tract infection and premature adult death from respiratory disease in Great Britain: a national birth cohort study. *Lancet*. 2023;401(10383):1183-93 doi:10.1016/S0140-6736(23)00131-9.
160. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1474-502 doi:10.1542/peds.2014-2742.
161. Geismar C, Nguyen V, Fragaszy E, Shrotri M, Navaratnam AMD, Beale S, et al. Symptom profiles of community cases infected by influenza, RSV, rhinovirus, seasonal coronavirus, and SARS-CoV-2 variants of concern. *Sci Rep*. 2023;13(1):12511 doi:10.1038/s41598-023-38869-1.
162. Henrickson KJ, Hall CB. Diagnostic assays for respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(11 Suppl):S36-40 doi:10.1097/INF.0b013e318157da6f.
163. Chartrand C, Tremblay N, Renaud C, Papenburg J. Diagnostic Accuracy of Rapid Antigen Detection Tests for Respiratory Syncytial Virus Infection: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2015;53(12):3738-49 doi:10.1128/JCM.01816-15.
164. Onwuchekwa C, Atwell J, Moreo LM, Menon S, Machado B, Siapka M, et al. Pediatric RSV Diagnostic Testing Performance: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis*. 2023 doi:10.1093/infdis/jiad185.
165. Bernstein DI, Mejias A, Rath B, Woods CW, Deeter JP. Summarizing Study Characteristics and Diagnostic Performance of Commercially Available Tests for Respiratory Syncytial Virus: A Scoping Literature Review in the COVID-19 Era. *J Appl Lab Med*. 2023;8(2):353-71 doi:10.1093/jalm/jfac058.
166. Ricco M, Corrado S, Palmieri S, Marchesi F. Respiratory Syncytial Virus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Tomographic Findings (2000-2022). *Children (Basel)*. 2023;10(7) doi:10.3390/children10071169.
167. Domachowske JB, Anderson EJ, Goldstein M. The Future of Respiratory Syncytial Virus Disease Prevention and Treatment. *Infect Dis Ther*. 2021;10(Suppl 1):47-60 doi:10.1007/s40121-020-00383-6.
168. Dalziel SR, Haskell L, O'Brien S, Borland ML, Plint AC, Babl FE, et al. Bronchiolitis. *Lancet*. 2022;400(10349):392-406 doi:10.1016/S0140-6736(22)01016-9.
169. Kimberlin DWB, E. D.; Lynfield, R.; Sawyer, M. H. Respiratory Syncytial Virus. 32nd ed. Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases.: American Academy of Pediatrics; 2021.
170. Milesi C, Baudin F, Durand P, Emeriaud G, Essouri S, Pouyau R, et al. Clinical practice guidelines: management of severe bronchiolitis in infants under 12 months old admitted to a pediatric critical care unit. *Intensive Care Med*. 2023;49(1):5-25 doi:10.1007/s00134-022-06918-4.
171. Bronchiolitis in children: diagnosis and management. *Bronchiolitis in children: diagnosis and management*. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines: National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines; 2021.
172. Abordaje integral de las infecciones respiratorias agudas Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000263cnt-guia-integral-infecciones-resp-agudas.pdf>: Ministerio de Salud en Argentina; 2011 [
173. Lucion MF, Del Valle Juarez M, Pejito MN, Orqueda AS, Romero Bollon L, Mistchenko AS, et al. Impact of COVID-19 on the circulation of respiratory viruses in a children's hospital: an expected absence. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(2):99-105 doi:10.5546/aap.2022.eng.99.
174. Van Brusselen D, De Troeyer K, Ter Haar E, Vander Auwera A, Poschet K, Van Nuijs S, et al. Bronchiolitis in COVID-19 times: a nearly absent disease? *Eur J Pediatr*. 2021;180(6):1969-73 doi:10.1007/s00431-021-03968-6.
175. Hills T, Kearns N, Kearns C, Beasley R. Influenza control during the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;396(10263):1633-4 doi:10.1016/S0140-6736(20)32166-8.

176. "Crafting the mosaic": a framework for resilient surveillance for respiratory viruses of epidemic and pandemic potential Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240070288>: Organización Mundial de la Salud; 2023 [
177. RSV surveillance case definitions Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/global-respiratory-syncytial-virus-surveillance/case-definitions>: Organización Mundial de la Salud; 2023 [
178. Respiratory Syncytial Virus-Associated Mortality (RSV-Associated Mortality) Disponible en: <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/respiratory-syncytial-virus-associated-mortality-2019/>: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2019 [
179. Guía para la vigilancia epidemiológica y recomendaciones para la prevención y control de las infecciones respiratorias agudas Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-05/guia-vigilancia-ira_2023.pdf: Ministerio de Salud de Argentina; 2023 [
180. Sistemas de vigilancia de influenza y otros virus respiratorios en las Américas Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51507>: Organización Panamericana de la Salud; 2017 [
181. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998;102(3 Pt 1):531-7
182. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious D, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines C. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134(2):415-20 doi:10.1542/peds.2014-1665.
183. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, Jr., et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143(4):532-40 doi:10.1067/s0022-3476(03)00454-2.
184. Caserta MT, O'Leary ST, Munoz FM, Ralston SL, Committee On Infectious D. Palivizumab Prophylaxis in Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. 2023;152(1) doi:10.1542/peds.2023-061803.
185. Procedimiento para la inmunización con nirsevimab en pediatría: campaña 2023-2024 Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/procedimiento_nirsevimab_oct_23_esp.pdf: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria; 2023 [
186. Simoes EAF, Madhi SA, Muller WJ, Atanasova V, Bosheva M, Cabanas F, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(3):180-9 doi:10.1016/S2352-4642(22)00321-2.
187. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med*. 2023;389(26):2425-35 doi:10.1056/NEJMoa2309189.
188. Drysdale SC, K; Flamein, F.; Knuf, M.; Collins, A.; Hill, H.; Kaiser, F.; Cohen, R.; Felter, C.; Vassilouthis, N.; Jin, J.; Bangert, M.; Royal, S.; Faust, S.; Tissieres, P.; and the Harmonie Investigators. Efficacy of nirsevimab against RSV lower respiratory tract infection hospitalization in infants: Preliminary data from HARMONIE phase 3b trial. *European Society of Pediatric Infectious Diseases (ESPID); Lisbon* Mayo 2023.
189. Desimpel F. Evaluation of Nirsevimab against RSV infection in infants 2023.
190. Domachowske J, Madhi SA, Simoes EAF, Atanasova V, Cabanas F, Furuno K, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med*. 2022;386(9):892-4 doi:10.1056/NEJMc2112186.
191. Domachowske JB, Chang Y, Atanasova V, Cabanas F, Furuno K, Nguyen KA, et al. Safety of Re-dosing Nirsevimab Prior to RSV Season 2 in Children With Heart or Lung Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2023;12(8):477-80 doi:10.1093/jpids/piad052.
192. Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, Ulbrandt ND, Palaszynski S, Zhang J, et al. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. *Sci Transl Med*. 2017;9(388) doi:10.1126/scitranslmed.aaj1928.
193. Domachowske JB, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Villafana T, et al. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MEDI8897, an Extended Half-life Single-dose Respiratory Syncytial Virus Prefusion F-targeting Monoclonal Antibody Administered as a Single Dose to Healthy Preterm Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(9):886-92 doi:10.1097/INF.0000000000001916.
194. O'Leary ST, Yonts AB, Gaviria-Agudelo C, Kimberlin DW, Paulsen GC. Summer 2023 ACIP Update: RSV Prevention and Updated Recommendations on Other Vaccines. *Pediatrics*. 2023 doi:10.1542/peds.2023-063955.
195. Esposito S, Abu-Raya B, Bonanni P, Cahn-Sellem F, Flanagan KL, Martinon Torres F, et al. Coadministration of Anti-Viral Monoclonal Antibodies With Routine Pediatric Vaccines and Implications for Nirsevimab Use: A White Paper. *Front Immunol*. 2021;12:708939 doi:10.3389/fimmu.2021.708939.
196. General best practice guidelines for immunization Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html>: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2023 [

197. Ortega-Sanchez IR. Economics of Preventing Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infections (RSV-LRTI) among US Infants with Nirsevimab Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-02/slides-02-23/rsv--pediatric-03-sanchez-508.pdf>; National Center for Immunization & Respiratory Diseases; 2023 [
198. Hermida N, Ferguson M, Leroux-Roels I, Pagnussat S, Yaplee D, Hua N, et al. Safety and Immunogenicity of Respiratory Syncytial Virus Pre-fusion Maternal Vaccine Co-administered with Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine: A Phase 2 Study. *J Infect Dis.* 2023 doi:10.1093/infdis/jiad560.
199. Walsh EE, Perez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1465-77 doi:10.1056/NEJMoa2213836.
200. Phuath JY, Maas BM, Tang A, Zhang Y, Caro L, Railkar RA, et al. Quantification of clesrovimab, an investigational, half-life extended, anti-respiratory syncytial virus protein F human monoclonal antibody in the nasal epithelial lining fluid of healthy adults. *Biomed Pharmacother.* 2023;169:115851 doi:10.1016/j.biopha.2023.115851.
201. Phase 2a Respiratory Syncytial Virus (RSV) Human Challenge Study of Clesrovimab (MK-1654) in Healthy Participants (MK-1654-005) Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04086472?term=clesrovimab&rank=4>; ClinicalTrials.gov; 2022 [ClinicalTrial.gov ID: NCT04086472].
202. Roe MK, Perez MA, Hsiao HM, Lapp SA, Sun HY, Jadhao S, et al. An RSV Live-Attenuated Vaccine Candidate Lacking G Protein Mucin Domains Is Attenuated, Immunogenic, and Effective in Preventing RSV in BALB/c Mice. *J Infect Dis.* 2022;227(1):50-60 doi:10.1093/infdis/jiac382.
203. Aliprantis AO, Shaw CA, Griffin P, Farinola N, Railkar RA, Cao X, et al. A phase 1, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and immunogenicity of an mRNA-based RSV prefusion F protein vaccine in healthy younger and older adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(5):1248-61 doi:10.1080/21645515.2020.1829899.
204. Nussbaum J, Cao X, Railkar RA, Sachs JR, Spellman DS, Luk J, et al. Evaluation of a stabilized RSV pre-fusion F mRNA vaccine: Preclinical studies and Phase 1 clinical testing in healthy adults. *Vaccine.* 2023;41(44):6488-501 doi:10.1016/j.vaccine.2023.05.062.
205. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nunez B, Baca Cots M, Bosheva M, Dagan R, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1533-4 doi:10.1056/NEJMc2214773.