

Estrategias para la prevención de las infecciones por RSV en la edad pediátrica

Autores: Silvia González Ayala , Patricia Glasman , Liliana Vázquez ,
Susana Devoto , Débora Greco  y Mariana Golikow .

Revisores: Hebe Vázquez  y Martín Brizuela .

Comisión de Infecciones en Pediatría y Comisión de Vacunas, Sociedad Argentina de
Infectología (SADI).



Comité Editorial

Directores

Pedro Cahn

Fundación Huésped, Argentina

Pablo Bonvehí

Sociedad Argentina de Infectología,
Argentina

Directores adjuntos

Gustavo Lopardo

H. M. Prof. Dr. Bernardo Houssay

Zulma Ortiz

Fundación Huésped, Argentina

Editor en jefe

Leandro Cahn

Fundación Huésped, Argentina

Secretaría de redacción

María Belén Bouzas

Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz,
Argentina

Lautaro de Vedia

Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz,
Argentina

Editores asociados

Ezequiel Córdova

Sociedad Argentina de Infectología,
Argentina

Luciana Spadaccini

Fundación Huésped, Argentina

Coordinación editorial

Laura Efrón

Consejo Asesor

Infecciones en huéspedes inmunocomprometidos

Laura Barcán, Sociedad Argentina
de Trasplantes, Argentina

Infecciones intrahospitalarias y PROA

Wanda Cornistein, Hospital
Universitario Austral, pcia. de
Buenos Aires, Argentina
Rodolfo Quirós, Sanatorio Las
Lomas, San Isidro, pcia. de Buenos
Aires, Argentina

HIV

Omar Sued, Organización
Panamericana de la Salud
María Inés Figueroa, Fundación
Huésped, Argentina
Isabel Casetti, Helios Salud, CABA,
Argentina

Enfermedades endo-epidémicas y emergentes, Medicina del Viajero

Tomás Orduna, Ex Jefe Servicio de
Medicina Tropical y Medicina del
Viajero, Hospital Francisco J. Muñiz,
CABA, Argentina
Susana Lloveras, Hospital de
Infecciosas Francisco J. Muñiz,
CABA, Argentina

Vacunas

Florencia Cahn, Sociedad Argentina
de Vacunología y Epidemiología
(SAVE), Argentina
Ricardo Teijeiro, Hospital Pirovano,
CABA, Argentina

Infectología general (adultos)

Estaban Nannini, Sanatorio
Británico, Rosario, pcia. de Santa Fe,
Argentina
Analía Mykietiuik, Instituto Médico
Platense, La Plata, pcia. de Buenos
Aires, Argentina

Farmacología

Waldo Belloso, Hospital Italiano,
CABA, Argentina

Infectología general (pediatría)

Analía De Cristóforo, Hospital
Italiano, CABA, Argentina
Rosa Bologna, Hospital Garrahan,
CABA, Argentina

Ciencias sociales

Ignacio Maglio, Red Bioética
UNESCO
Inés Aristegui, Fundación Huésped,
CABA, Argentina

Salud mental

Norberto Conti, Hospital
Interdisciplinario Psicoasistencial
José Tiburcio Borda, CABA,
Argentina

Staff técnico

Administración de OJS
Betiana Cáceres

Diagramación
Valeria Goldsztein

Corrección de estilo
Laura Efrón

Carta del Comité Editorial

ANÁLISIS Y ESTRATEGIA PARA EL MANEJO DE LAS INFECCIONES POR RSV EN EDAD PEDIÁTRICA

El virus sincicial respiratorio (RSV, por su sigla en inglés) es el principal agente causal de infección respiratoria aguda en lactantes y niños/as pequeños. Si bien la mayoría de estos casos corresponden a cuadros leves, se estima que el 20-30% puede desarrollar compromiso respiratorio bajo (bronquiolitis o neumonía) durante la primoinfección y evolucionar a formas potencialmente graves. Hasta el momento, el manejo de la infección grave por RSV es principalmente de soporte, con el objetivo mantener una oxigenación e hidratación adecuadas, debido a que no contamos con medicamentos específicos para su tratamiento. Por lo tanto, todo lo que se pueda hacer en términos de prevención de la enfermedad en todos los lactantes es una prioridad de salud pública importante. Se trata de la primera causa de morbimortalidad por infecciones del tracto respiratorio inferior en niños a nivel mundial, con más de 100.000 muertes anuales en menores de 5 años, el 99% de las cuales ocurre en países de medios y bajos ingresos (1).

En el momento actual, los recién nacidos/lactantes podrán estar protegidos a partir de dos estrategias: por un lado, mediante la inmunidad pasiva natural generada por la vacunación materna, que permite una protección durante los primeros seis meses de vida, cuando los bebés son más vulnerables y, por otro, a través de la inmunidad artificial provista por la administración de anticuerpos monoclonales (2).

Las recomendaciones de la Comisión de Infecciones en Pediatría y la Comisión de Vacunas de la Sociedad Argentina de Infectología que aquí publicamos analizan la situación actual de la infección por RSV en la Argentina y evalúan las estrategias mencionadas, a fin de que podamos contar con más y mejores elementos para el manejo de esta patología.

Lautaro de Vedia

Secretario de redacción, Revista ASEI

Ezequiel Córdoba

Editor asociado, Revista ASEI

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Lively JY, Curns AT, Weinberg GA, Edwards KM, Staat MA, Prill MM, Gerber SI, Langley GE. Respiratory Syncytial Virus-Associated outpatient visits among children younger than 24 months. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2019;8(3):284-286.
- (2) Baraldi E, Checcucci Lisi G, Costantino C, Heinrichs JH, Manzoni P, Riccò M, Roberts M, Vassilouthis N. RSV disease in infants and young children: Can we see a brighter future? *Hum Vaccin Immunother*. 2022 Nov 30;18(4):2079322.

Estrategias para la prevención de las infecciones por RSV en la edad pediátrica

Autores: Silvia González Ayala, Patricia Glasman, Liliana Vázquez, Susana Devoto, Débora Greco y Mariana Golikow.
Revisores: Hebe Vázquez y Martín Brizuela.
Comisión de Infecciones en Pediatría y Comisión de Vacunas, Sociedad Argentina de Infectología (SADI).

ÍNDICE

Introducción	5
Situación global.....	5
Situación en la Argentina	8
Estrategias de prevención	13
Vacuna	14
Composición	14
Dosis y esquema	14
Eficacia	14
Inmunogenicidad	16
Indicaciones y edad de la vacunación en la Argentina	16
Sitio de aplicación y esquema. Recomendación en la Argentina	16
Revacunación	16
Seguridad	17
Contraindicaciones.....	18
Precauciones	18
Conservación y presentación	19
Anticuerpos monoclonales.....	20
Palivizumab.....	20
Nirsevimab	22
Estrategia de uso universal	25
Recomendaciones	25
Bibliografía	26

INTRODUCCIÓN

El virus sincicial respiratorio (RSV, por su sigla en inglés) es la primera causa de morbimortalidad por infecciones del tracto respiratorio inferior en niños a nivel mundial. Causa entre 3.2 y 3.6 millones de hospitalizaciones y más de 100.000 muertes anuales en menores de 5 años, el 99% de las cuales ocurren en países de medios y bajos ingresos (PIMB) (1-5).

Si bien la mayoría de las infecciones son leves, se estima que un 15-50% puede evolucionar a una infección respiratoria aguda baja (IRAB), cuyas formas más frecuentes de presentación son bronquiolitis y neumonía.

La infección respiratoria baja por RSV se ha asociado con enfermedad pulmonar crónica: sibilancias recurrentes y asma, aunque esta evolución está escasamente caracterizada (6).

La transmisión de este virus, como los causales de otras infecciones respiratorias, puede disminuirse con las medidas habituales de cuidados (higiene de manos, no compartir alimentos ni utensilios, uso de tapaboca-nariz, distancia entre personas [2 m], ventilación cruzada en los ambientes). La disponibilidad de varias intervenciones preventivas brinda oportunidades para abordar la carga de la enfermedad por RSV.

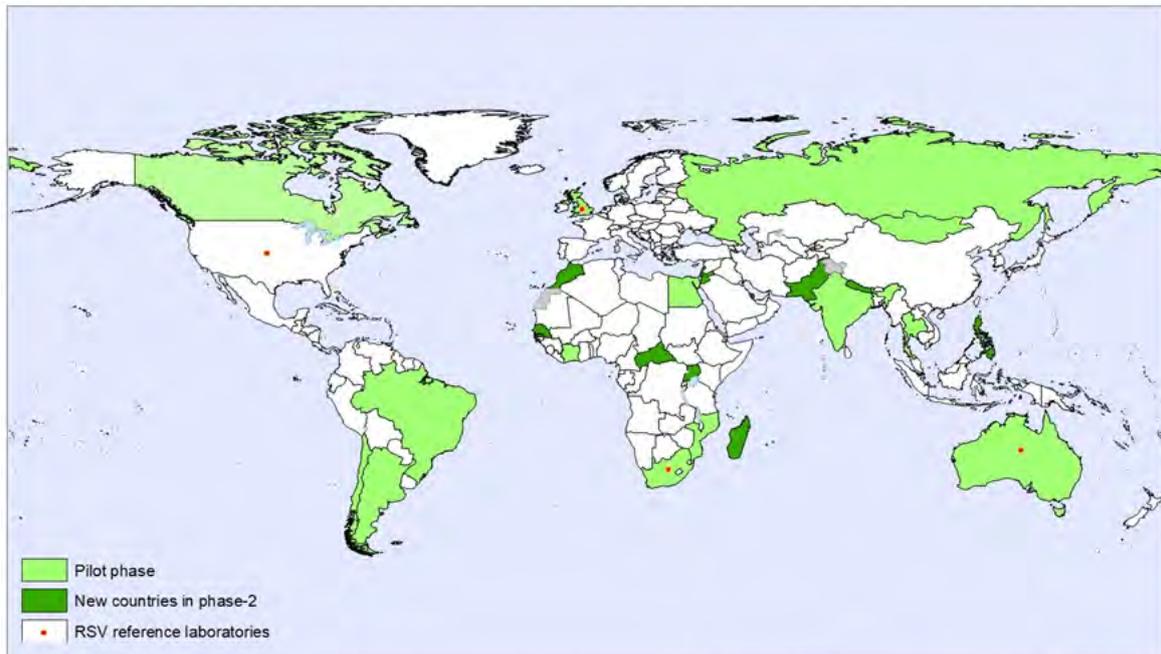
SITUACIÓN GLOBAL

Al año de vida, el 60 a 70% de los lactantes se habría infectado y el 2 a 3% requerido internación; hacia los 2 años, el 100% se habría infectado (7).

Las estimaciones referidas a la carga de enfermedad varían según el método utilizado (modelo de regresión usando los datos de las fuentes disponibles, multiplicativo, de enlace [datos administrativos con resultados de laboratorio], estudio de cohortes, enfoque de evaluación rápido y sencillo basado en centros centinela y ajustado para obtener una estimación nacional) (7).

En 2014, la Organización Mundial de la Salud (OMS), con el apoyo de la Fundación Bill y Melinda Gates, incorporó la vigilancia de las infecciones por RSV en un plan piloto fase I en 14 países. La fase II se inició en 2018 por un período de tres años (2018 -2021) con el objetivo de mejorar la vigilancia en los menores de 2 años, focalizada en la enfermedad grave que requiere internación, ampliar la vigilancia de laboratorio con la diferenciación de los tipos virales y la identificación de los grupos genéticos (vigilancia genómica) y generar información referida a la estacionalidad, grupos de riesgo e internación, particularmente en los PIMB (Figuras 1 y 2) (8).

Figura 1. Países con actividades de vigilancia de infección por RSV en las fases I y II del proyecto de OMS (8)



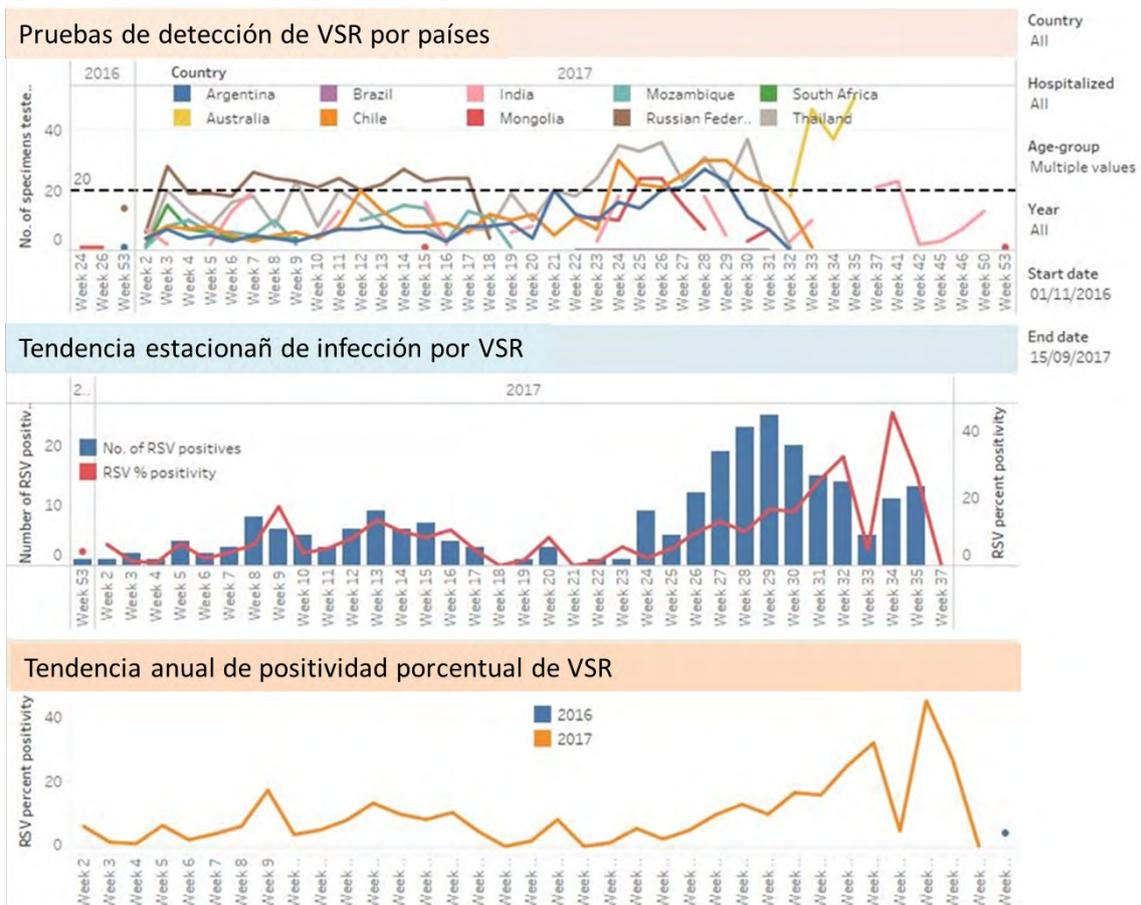
The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of WHO concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represents approximate border lines for which there may not yet be full agreement. [1] All references in this document should be understood to be in the context of United Nations Security Council resolution 1244 (1999).

Data Source: GISRS E2Collab Survey
 Map Production: WHO Global Influenza Programme
 World Health Organization



© WHO 2021. All rights reserved.

Figura 2. Vigilancia global de las infecciones por RSV, OMS, período 1 noviembre 2016 - 15 septiembre 2017 (8)



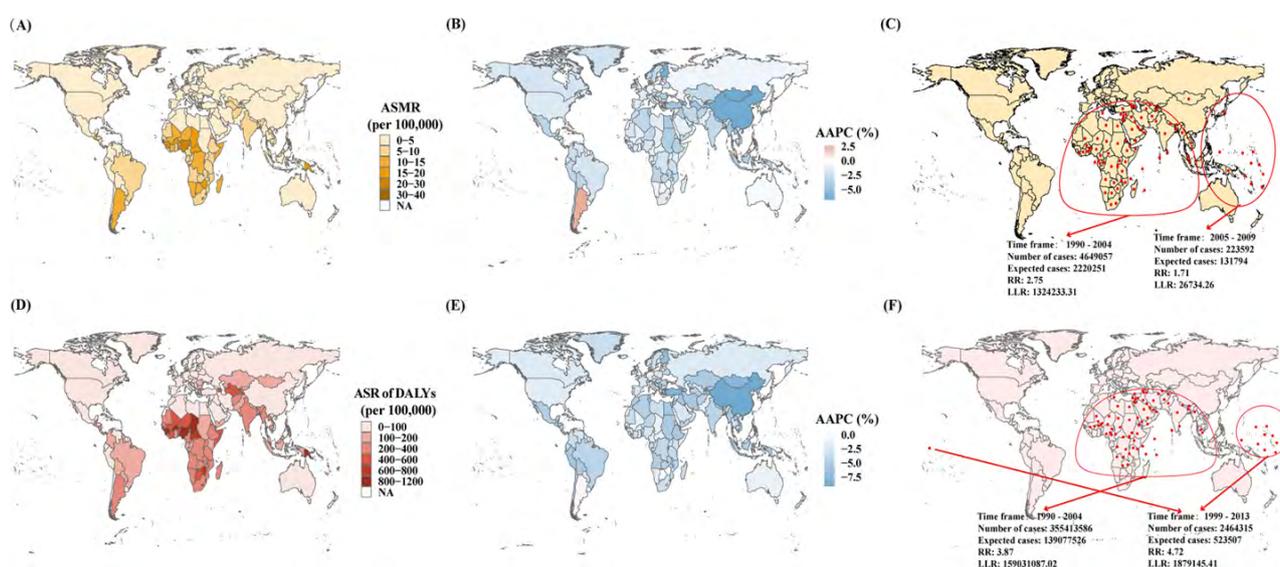
Se estandarizaron las definiciones de caso basado en el hospital y considerando que la fiebre está ausente en alrededor del 50% de los casos (8, 9):

- a) grave, requiere internación;
- b) agudo, inicio dentro de los 10 días previos; e
- c) infección respiratoria con tos y dificultad respiratoria.

La carga global estimada de la infección por RSV ha variado con los años en incidencia y letalidad. Así, en 2015 sería de 33.1 millones de infecciones respiratorias bajas con 3.2 millones y 59.000 muertes en menores de 5 años (10).

En 2019 se ha estimado en 33 millones de casos nuevos de infección respiratoria aguda por año en menores de 5 años, resultando en 3.6 millones de hospitalizaciones y 26.300 muertes en la internación. En recién nacidos y lactantes hasta los 6 meses se estimaron 6.6 millones de casos de infección respiratoria baja, 1.4 millones de internaciones, 13.300 muertes hospitalarias y 45.700 muertes atribuibles en niños. La letalidad en niños de 0 a 60 meses fue de 2% y en el grupo de edad 28 días a 6 meses de 3,6%. Más del 95% de los casos y el 97% de las muertes ocurrieron en los PIMB (Figura 3) (11).

Figura 3. Carga global de infección por RSV en países y territorios. A) Tasa estandarizada de mortalidad (ASMR) en 2019; B) Variación porcentual media anual (AAPC) de ASMR de 1990 a 2019; C) Agregación temporal y espacial de las muertes desde 1990 a 2019; D) Años de vida ajustados en función de la discapacidad (ASR-DALY) en 2019; E) Variación porcentual media anual (AAPC) de ASR-DALY desde 1990 a 2019; F) Agregación temporal y espacial de DALY de 1990 a 2019 (12).



La infección respiratoria por RSV se asoció a mortalidad principalmente en menores de 5 meses de edad, siendo más del 60% de los niños y niñas sanos. Esto se observó sobre todo en los PIMB, y destaca la necesidad de desarrollar estrategias de prevención perinatal (12, 13).

Son escasos los datos disponibles de la carga de enfermedad por RSV en las gestantes. En una revisión sistemática, se describen 8126 gestantes con infección respiratoria aguda en las que la frecuencia de detección de RSV osciló entre 0,9 a 10,7%. La tasa de incidencia en este grupo de embarazadas fue 26/1.000 personas/año. La tasa de hospitalización fue 2,4-3/1000 personas/año y no se notificaron muertes. No se encontraron diferencias en la evolución del producto de la concepción entre enfermas y sanas, excepto que las primeras tuvieron mayores probabilidades de parto prematuro (OR 3,6 [95% CI, 1,3-0,3]) (14).

Un estudio transversal realizado en el período 2016 a 2019 (14.637.385 partos; 16.350 embarazadas con diagnóstico de infección por RSV al parto, tasa de incidencia 11,2/10.000 partos) sugiere que las pacientes embarazadas con infección por RSV pueden tener un mayor riesgo de parto prematuro, así como de morbilidad materna a corto plazo, que incluye específicamente complicaciones pulmonares y respiratorias graves en el parto. Las pacientes embarazadas con comorbilidades subyacentes tienen un riesgo mayor de sufrir infecciones graves por el RSV (15).

Durante el primer año de la pandemia de la COVID-19, las medidas de cuarentena, confinamiento, otras restricciones a la movilidad de las personas y las medidas de protección personal tuvieron impacto en el patrón de circulación de los otros virus respiratorios y también en la vigilancia. Cuando se retomaron las actividades habituales se recuperó el patrón de actividad de RSV, aunque con diferencias regionales, en algunos países con efecto rebote debido a la disminución o ausencia de inmunidad en los grupos más vulnerables por no exposición. En 2021 y 2022 se produjo el pico de incidencia fuera de la estacionalidad clásica, y en 2022 y 2023 se registró un aumento del número de casos, así como también un inicio más temprano (16-22).

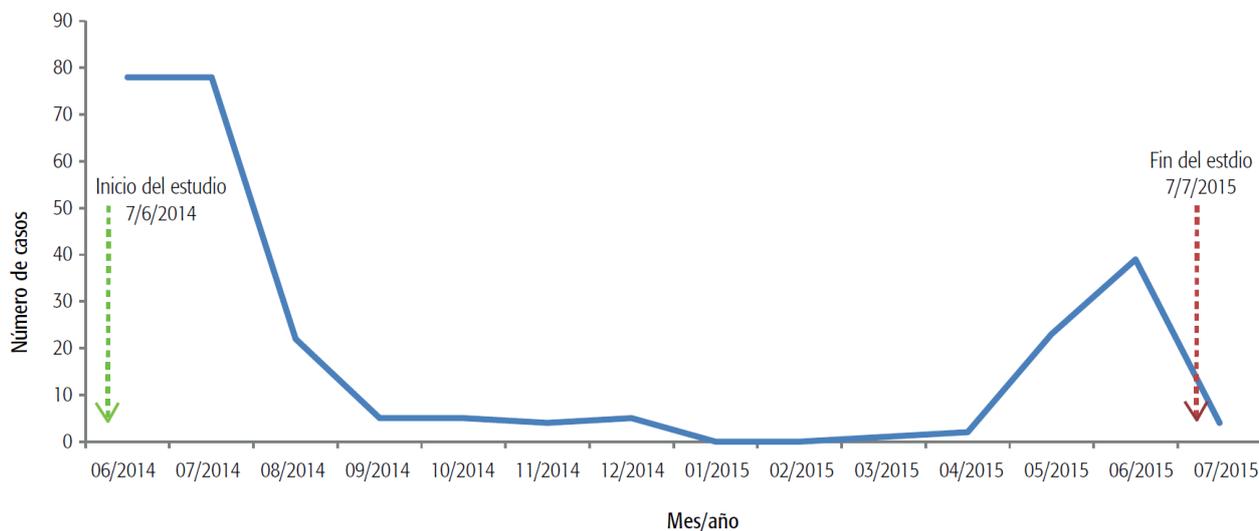
SITUACIÓN EN LA ARGENTINA

Debido a la carga de enfermedad, tanto en atención primaria como en internación, la investigación de las características moleculares del RSV se realiza desde hace más de dos décadas. En el período 1999-2004 en niños internados se identificaron para el subtipo A dos patrones de restricción principales (PA1 y PA2) y dos genotipos, GA2 y GA5, que cocircularon durante el período analizado. El análisis filodinámico determinó alternancia en la circulación de clados genéticos en el tiempo entre la Argentina y otros países, mientras que otros cocircularon globalmente. El análisis del subtipo B permitió describir un evento genético inusual, la duplicación de un segmento de 60 nucleótidos. Estos virus, filodinámicamente denominados BA, circularon en la Argentina durante todo el período analizado, asociándose con cepas del resto del mundo y mostrando un ancestro en común que se habría generado en la Argentina entre 1997 y 1999 (23).

En un estudio realizado en un hospital pediátrico de la ciudad de Buenos Aires durante 2012 y 2013, la tasa de internación en menores de 1 año alcanzó 956 cada 10.000 y fue la primera causa de enfermedad que compromete la vida (requerimiento de ventilación no invasiva y/o asistencia respiratoria mecánica), con una frecuencia de 71,8%. El hacinamiento fue un factor de riesgo para esta última (24).

Se registran picos epidémicos en los niños pequeños, lo que impacta en la internación durante el invierno. El hacinamiento y la vivienda precaria son factores de riesgo. La identificación del subgrupo (A y B) y los genotipos y linajes permitieron identificar los focos y la dispersión ulterior (Figura 4) (25).

Figura 4. Estacionalidad de las infecciones por RSV (25)

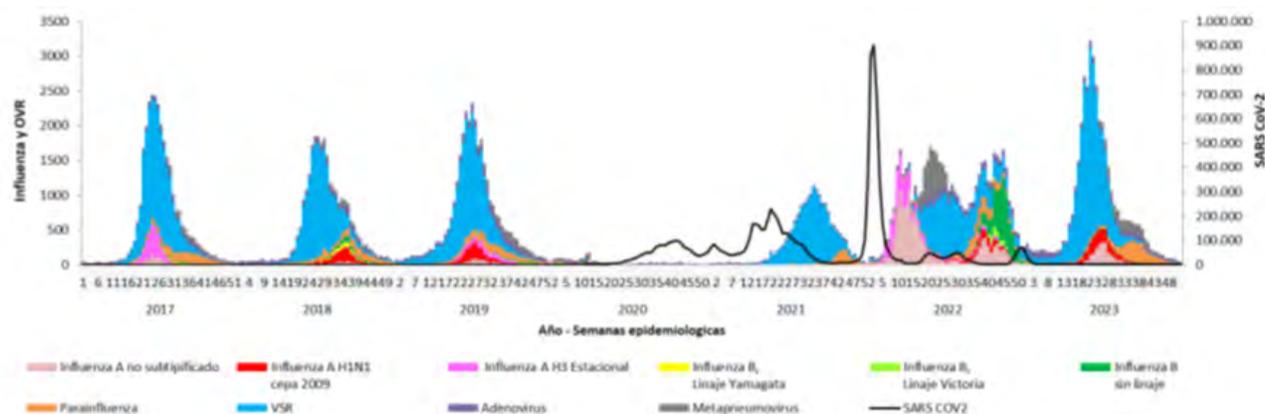


Los datos disponibles del subsector privado, períodos 2008-2011 y 2014-2016, en niños menores de 2 meses internados por IRAB adquirida en la comunidad, muestran que el 52,1% fue causado por RSV, con un promedio de 4 días de internación (26).

En un estudio de casos y controles, realizado entre abril de 2014 y diciembre de 2016, se constató que el 87,5% de las muertes por IRAB en el hogar eran menores de 12 meses. Se calculó 5,02 muertes por cada 1000 nacidos vivos. Los factores de riesgo fueron hacinamiento, madre adolescente, no provisión de agua segura, no consulta médica durante la enfermedad y antecedente de internación en unidad de cuidados intensivos neonatales. La muerte en el hogar por infección por RSV fue de 0,26 cada 100 nacidos vivos, mientras que por influenza fue 0,07 cada 1000 nacidos vivos (27).

Se destaca la periodicidad estacional de RSV y los picos, excepto en 2020. En 2023 tuvo un inicio estacional más temprano y el pico alcanzó la máxima intensidad tres semanas antes (Figura 5) (28, 29).

Figura 5. Distribución de los casos de infección respiratoria aguda viral por agente causal y semana epidemiológica, período 2017-2023 (29)



En 2020 no se registraron internaciones por RSV. Reemergió en 2021 con un número bajo de casos y una epidemia entre julio y agosto. Las cepas causales fueron diferentes a las identificadas prepandemia y corresponden a nuevas introducciones distribuidas en dos clados genéticos diferentes (30).

En un estudio transversal realizado en agosto-octubre 2021 en niños y adolescentes (3 a 18 años) que cursaron infección respiratoria con prueba negativa para SARS-CoV-2, el 25% de las infecciones fueron por RSV, con mayor frecuencia en el nivel inicial (36%), nivel primario (21%) y en adolescentes (nivel secundario, 16%), asociándose con contacto escolar sintomático (Figuras 6-10) (31).

Los estudios realizados brindan las bases para el proceso de toma de decisión de las estrategias para disminuir la carga de enfermedad y la letalidad por RSV.

Figura 6. Número de casos de infección respiratoria baja por RSV y porcentaje de positividad por semana epidemiológica, período 2017-2023 (32)

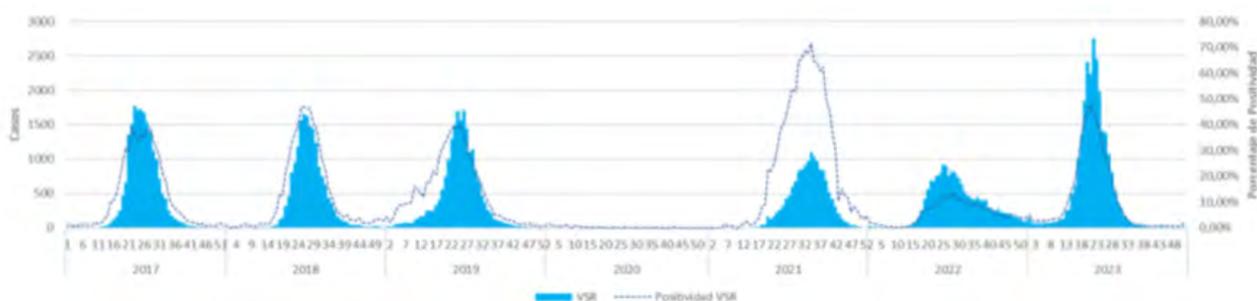


Figura 7. Corredor endémico de bronquiolitis en < 2 años, 2015-2019 y casos 2023 (32)

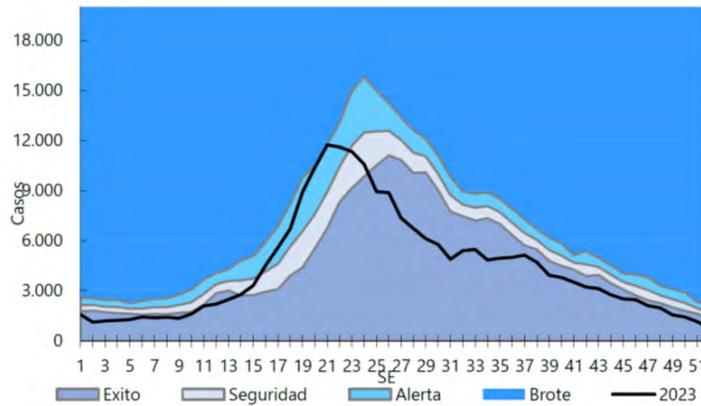


Figura 8. Muestras positivas y negativas para RSV por técnica de PCR obtenidas en las unidades de monitoreo de pacientes ambulatorios, año 2023 (32)

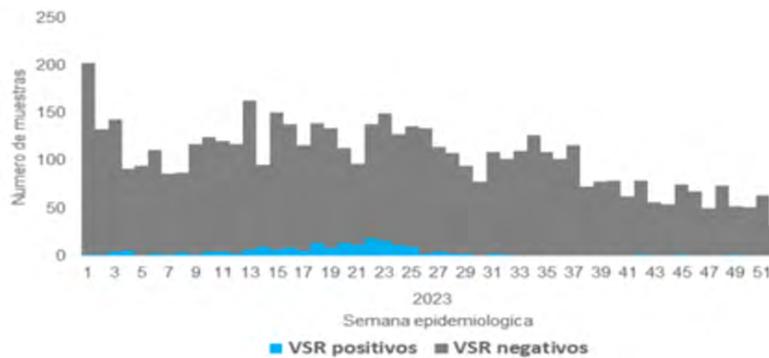


Figura 9. Distribución absoluta y relativa de los casos de infección respiratoria por SARS-CoV-2, virus influenza (tipos, subtipos y linajes) y RSV por grupo de edad, año 2023 (32)

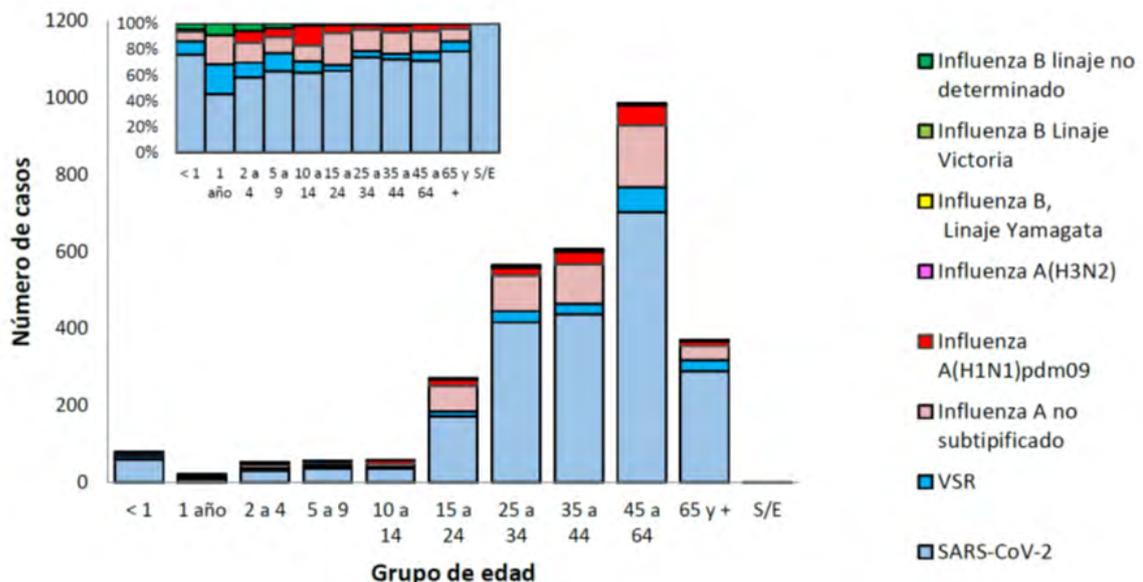
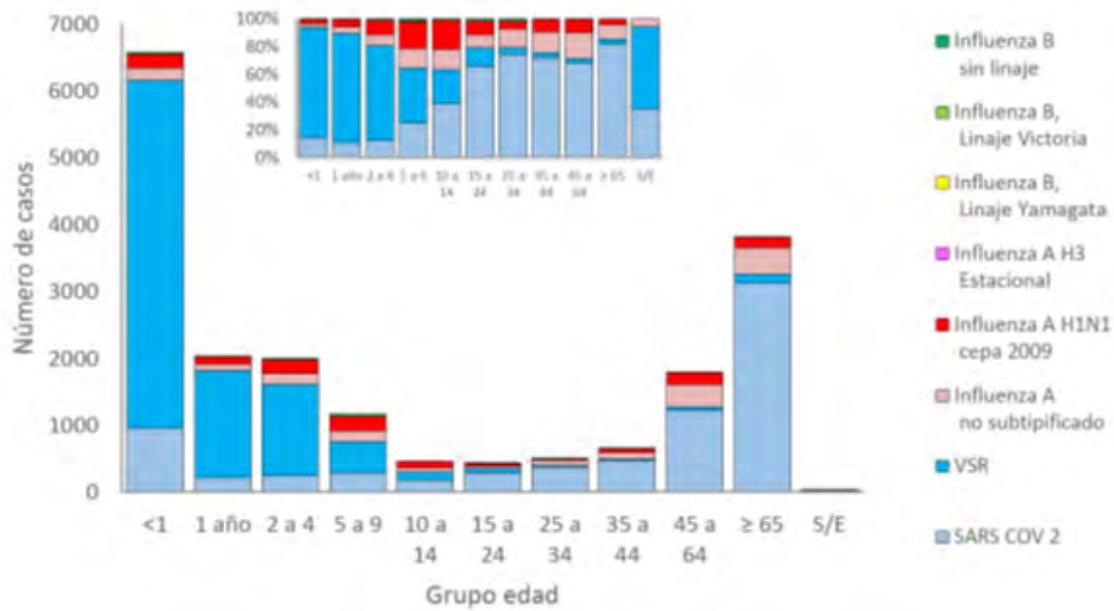


Figura 10. Número de casos de pacientes internados con infección respiratoria aguda baja, según virus causal, durante 2023 (32)



ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

Las nuevas estrategias preventivas de la infección por RSV tienen el potencial de mejorar sustancialmente la salud infantil y reducir la morbimortalidad, pero para aprovechar realmente todo su potencial se deben abordar con urgencia las barreras que se presentan en los PIMB. La falta de concientización de la gravedad de la infección, los datos escasos sobre la carga de la enfermedad en cada país, así como también las limitaciones logísticas, administrativas y estructurales, sumados al costo de los productos, son barreras en el proceso de toma de decisión. La disparidad en la implementación de intervenciones preventivas altamente efectivas en los PIMB, donde se produce la mayor mortalidad por enfermedades respiratorias y diarreicas, es inaceptable y exige una acción concreta y urgente de las autoridades sanitarias.

El primer paso debería ser reunir a las partes interesadas, clave para acordar un plan de acción unificado para poner fin a la devastadora carga de enfermedad por RSV en los niños que residen en los PIMB. La introducción de cualquier nueva intervención debe estar precedida por la participación de las comunidades locales para determinar preferencias, comprensión y prioridades.

Se dispone de dos estrategias para la prevención de la infección por RSV: la vacunación de la gestante, que brindará el pasaje de anticuerpos transplacentarios, y el uso en el recién nacido/lactante de anticuerpos monoclonales.

En el estado actual, los recién nacidos/lactantes estarán protegidos por inmunidad pasiva natural (anticuerpos maternos) y/o artificial (anticuerpos monoclonales).

VACUNA

COMPOSICIÓN

Cada dosis de 0,5 mL de solución reconstituida contiene: 60 µg de antígeno de prefusión F (glicoproteína) estabilizado del RSV del subgrupo A 1, 2 y 60 µg de antígeno de prefusión F estabilizado del RSV del subgrupo B (Abrysvo^{MR}). Los antígenos son producidos en células de ovario de hámster chino mediante el uso de tecnología de ADN recombinante.

Los excipientes son: trometamol, clorhidrato de trometamol, sacarosa, manitol, polisorbato 80 y cloruro de sodio.

Cada jeringa prellenada con disolvente contiene agua para inyectables.

DOSIS Y ESQUEMA

Una dosis única de 0,5 mL por vía intramuscular en la región deltoidea entre las 32 a 36,6 semanas de edad gestacional (EG).

EFICACIA

El estudio MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) evaluó la efectividad de Abrysvo^{MR} para prevenir la infección por RSV (IRTI) y la IRTI grave causada por el RSV en madres vacunadas en el embarazo a partir del segundo trimestre tardío y durante el tercer trimestre. Fue un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna RSV pre-F, que contiene la subunidad F en estadio de prefusión de los tipos A y B del RSV.

Desde junio 2020 a octubre 2022 se enrolaron 7392 embarazadas, sin criterios de alto riesgo (riesgo de parto prematuro, embarazo múltiple o hijo anterior con una anomalía congénita clínicamente significativa), de 18 países, de los distintos hemisferios, con edad menor o igual a 49 años, con una mediana de edad de 29 años (16 a 45 años). La mediana de la EG a la vacunación fue 31,2 semanas (24 a 36,4 semanas).

Un total de 3682 participantes recibieron una inyección única (intramuscular) de 120 µg de proteína F de prefusión de RSV bivalente (RSV pre-F), con 60 µg de componente A y 60 µg de componente B. El seguimiento al parto alcanzó a 3578 y 2840 completaron seguimiento hasta el final del estudio.

Recibieron placebo 3676 participantes, de las cuales tuvieron seguimiento hasta el parto 3570, mientras que 2843 completaron seguimiento hasta el final del estudio.

El seguimiento a sus hijos se realizó entre 12 a 24 semanas después del nacimiento.

Los criterios de valoración principales de la eficacia fueron: necesidad de atención médica por IRTI grave asociada al RSV y necesidad de atención médica asociada a IRTI por RSV atendida médicamente en lactantes dentro de los 90, 120, 150 y 180 días después del nacimiento.

Se consideró que un límite inferior del intervalo de confianza (IC) superior al 20% cumplía el criterio de éxito de la eficacia de la vacuna.

En un análisis preliminar se obtuvieron los siguientes datos:

- Eficacia frente a la prevención de enfermedad grave de las vías respiratorias inferiores (IRTI grave): 81,8% (IC 99,5%, 40,6 a 96) en lactantes durante los primeros 90 días. La eficacia a los 180 días desciende a 69,4% (IC 97, 58%, IC 44,3 a 84,1) (Tabla 1) (32).
- Eficacia frente a la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores: 57,1% (IC 95%, 14,7 a 79,8) en lactantes durante los primeros 90 días. No cumplió el criterio primario de eficacia. La eficacia durante el seguimiento a los 180 días fue 51,3% (IC 95%, 29,4 a 66,8) (Tabla 2).

Tabla 1. Eficacia de la vacuna RSV para la prevención de la IRTI grave por RSV en lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de vida (32)

TIEMPO DESDE EL NACIMIENTO	VACUNA BIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA RSV N = 3495	PLACEBO N = 3480	EV% (IC)*
90 días	6 (0,2%)	33 (0,9%)	81,8 (40,6-96,3)
120 días	12 (0,2%)	46 (1,3%)	73,9 (45,6-88,8)
150 días	16 (0,3%)	55 (1,6%)	70,9 (44,5-85,9)
180 días	19 (0,5%)	62 (1,8%)	69,4 (44,3-84,1)

IC= intervalo de confianza; N = número de participantes; RSV = virus sincicial respiratorio; EV = eficacia de la vacuna* IC del 99,5% en intervalos posteriores

Tabla 2. Eficacia de la vacuna RSV para prevenir IRAB por RSV en lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses (32)

TIEMPO DESDE EL NACIMIENTO	VACUNA BIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA RSV N = 3495	PLACEBO N = 3480	EV% (IC)*
90 días	24 (0,7%)	56 (1,6%)	57,1 (14,1-79,8)
120 días	35 (1,0%)	81 (2,3%)	56,8 (31,2-73,5)
150 días	47 (1,3%)	99 (2,8%)	52,5 (28,7-68,9)
180 días	57 (1,6%)	117 (3,4%)	51,3 (29,4-66,8)

IC= intervalo de confianza; N = número de participantes; RSV = virus sincicial respiratorio; EV = eficacia de la vacuna* IC del 99,5% en intervalos posteriores

La vacunación materna con RSV pre-F administrada durante el embarazo fue efectiva en disminuir la necesidad de atención de una IRTI grave en lactantes. Aunque el segundo criterio principal de valoración no se cumplió, también considera una favorable eficacia en cuanto a la necesidad de hospitalización por RSV en infantes hasta los 6 meses de vida (32).

INMUNOGENICIDAD

En los grupos de 60 y 120 ug PreF3 RSV:

1. Los títulos de anticuerpos neutralizantes en las madres aumentaron 12,7 y 14,9 veces frente al RSV-A y 10,6 y 13,2 veces para el RSV-B, respectivamente, un mes después de la vacunación y se mantuvieron 8,9-10,0 veces respecto a la prevacunación en el día 43 posparto.
2. Los títulos fueron sistemáticamente superiores en comparación con los receptores de placebo.
3. Los coeficientes de transferencia placentaria de anticuerpos anti-RSV PreF3 al nacimiento fueron de 1,62 y 1,90, respectivamente.
4. Los niveles en los lactantes fueron máximos al nacer y disminuyeron hasta el día 181 posparto (34).

La transferencia transplacentaria de anticuerpos fue del 90 a 120% en todos los ensayos para los hijos de las mujeres vacunadas. Las mujeres con un intervalo ≥ 30 días entre la vacunación y el parto mostraron mayores tasas de transferencia de anticuerpos placentarios que aquellas con un intervalo < 30 días. La vida media de los anticuerpos específicos del RSV en los lactantes se aproximó a los 40 días (35).

INDICACIONES Y EDAD DE LA VACUNACIÓN EN LA ARGENTINA

Abrysvo^{MR} está indicada para la inmunización activa de las embarazadas entre las semanas 32 a 36,6 de EG para la prevención de la IRTI y la IRTI grave por RSV en los lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad (33).

SITIO DE APLICACIÓN Y ESQUEMA. RECOMENDACIÓN EN LA ARGENTINA

- Dosis única de 0,5 mL, por vía intramuscular en la región deltoidea entre las semanas 32 y 36,6 de EG.
- Se aplicará un mes previo a la iniciación de la temporada de circulación del RSV hasta un mes previo a su finalización (habitualmente la temporada de RSV es de abril a agosto).
- El inicio y finalización de la vacunación en cada temporada serán dinámicos acorde a la situación epidemiológica (33).

REVACUNACIÓN

Información no disponible.

A la fecha, los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) solo recomiendan la administración de las vacunas influenza y dTpa en cada embarazo.

SEGURIDAD

El estudio MATISSE es consistente con los resultados de los estudios clínicos previos de Fase 1-2, siendo los efectos adversos en las madres la mayoría leves o moderados: 13,8% en vacunadas vs. 13,1% placebo (32).

Los más frecuentes fueron:

- Dolor en el sitio de inyección: 41% vs. 10%.
- Cefalea: 31% vs. 28% placebo.
- Mialgias: 27% vs. 17%.

Los casos graves fueron similares en ambos grupos: preeclampsia: 1,8% en vacunadas y 1,4% en el grupo placebo, así como los casos de distrés respiratorio: 1,8% y 1,6%, respectivamente (32).

En cuanto a los lactantes, existió un desbalance –aunque no fue estadísticamente significativo– en el número de nacimientos prematuros (32) 5,6% en vacunados vs. 4,7% en grupo placebo.

Los datos disponibles son insuficientes para establecer o excluir una relación causal entre parto prematuro y Abrysvo^{MR}. La Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos aconseja la administración a partir de la semana 32 a 36 de EG.

La incidencia de efectos adversos notificados en el mes posterior a la aplicación o al mes post nacimiento fue similar en el grupo de vacunados (13,8% madres y 37,1% lactantes) en comparación con el grupo que recibió placebo (13,1% madres y 34,5% respectivamente), considerándola con un perfil de seguridad favorable (32).

La autoridad sanitaria nacional ha recomendado la vigilancia, notificación y estudio de los potenciales efectos adversos asociados a la inmunización (ESAVI) que se citan en la Tabla 3 (33).

Tabla 3. ESAVI de especial interés para la vacuna RSV en gestantes (34)

EVENTOS DE INTERÉS	
EMBARAZADA	RECIÉN NACIDO Y HASTA LOS 6 MESES
Duración del embarazo	Prematuridad
Desprendimiento de placenta	Bajo peso al nacer
Hipertensión gestacional	Bajo puntaje de Apgar (< 7)
Preeclampsia	Muerte neonatal
Oligoamnios	Ictericia neonatal/hiperbilirrubinemia
Eventos tromboticos	Hipoglucemia
Muerte fetal	Sepsis neonatal
	Distrés respiratorio
	Malformaciones congénitas
	Alteraciones cardíacas

La notificación debe ser realizada por el personal de salud que asiste al supuesto ESAVI. Para ello se utiliza la ficha de notificación en línea que se encuentra disponible en la plataforma del Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino (SISA), a la cual se accede a través del enlace <https://sisa.msal.gov.ar/sisa/#sisa> (33).

CONTRAINDICACIONES

No administrar Abrysvo^{MR} a personas con antecedentes de reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxia) a los principios activos o alguno de los excipientes (36).

PRECAUCIONES

Riesgo potencial de nacimiento prematuro

Se observó un desequilibrio numérico en los nacimientos prematuros en quienes recibieron la vacuna en comparación con quienes recibieron placebo en los estudios clínicos (ver Reacciones adversas) (32). Los datos disponibles no son suficientes para establecer o descartar una relación causal entre el nacimiento prematuro y Abrysvo^{MR}. Para evitar el riesgo potencial de nacimiento prematuro con su uso antes de la semana 32 de gestación se indica administrar a personas gestantes a las 32-36,6 semanas de EG. En general, las embarazadas que tenían un mayor riesgo de nacimiento prematuro fueron excluidas de los estudios clínicos.

Reacciones alérgicas agudas

Se debe disponer de rutina del tratamiento médico y la supervisión adecuada en caso de un evento anafiláctico post administración de la vacuna (36).

Síncope

Puede ocurrir síncope (desmayo) asociado a la administración de vacunas inyectables, incluyendo Abrysvo^{MR}. Es importante que los procedimientos estén establecidos para evitar lesiones producidas por los desmayos (36).

Alteración de la inmunocompetencia

Las personas inmunocomprometidas, incluidas las que reciben tratamiento inmunosupresor, pueden tener una respuesta inmune disminuida con Abrysvo^{MR}.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna

Tal como sucede con otras vacunas, es posible que no se produzca una respuesta inmune protectora después de la vacunación (36).

Coadministración con otras vacunas

En un estudio de Fase 2, aleatorizado, controlado con placebo y ciego al observador, se evaluó la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de la vacuna RSV pre-F administrada junto con la vacuna dTpa en mujeres no gestantes de 18 a 49 años. Un mes después de la vacunación, las concentraciones medias geométricas (CMG) de anticuerpos contra los antígenos de la tos ferina fueron más bajas cuando las vacunas RSV pre-F y dTpa se administraron conjuntamente, en comparación con dTpa sola. La relevancia clínica de este hallazgo es desconocida, pero se cumplieron los criterios de no inferioridad para los antígenos del tétanos, difteria y RSV (37).

No se ha estudiado la administración conjunta de dTpa y RSV pre-F en personas gestantes (36).

No obstante, las recomendaciones nacionales e internacionales apoyan el uso concomitante o independiente de esta vacuna con otras administradas durante el embarazo, como las vacunas antigripales, COVID-19 y dTpa.

CONSERVACIÓN Y PRESENTACIÓN

Conservar a temperatura de heladera, entre +2° y +8 °C; no se debe congelar (36).

Después de su reconstitución, debe administrarse inmediatamente o dentro de las cuatro horas siguientes si se conserva entre +15 °C y +30 °C. Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante este período. Desde el punto de vista microbiológico, la vacuna se debe utilizar inmediatamente (36).

Se presenta en jeringa prellenada con disolvente de 0,5 mL y vial con polvo que contiene: 60 µg de antígeno de prefusión F estabilizado del RSV del subgrupo A y 60 µg de antígeno de prefusión F estabilizado del RSV del subgrupo B (36).

El vial sin abrir es estable durante cinco días cuando se conserva a temperaturas de 8 °C a 30 °C. Al final de este período, Abrysvo^{MR} se debe utilizar o desechar (esta información se provee como guía para los profesionales de la salud únicamente en caso de desviaciones temporales de la temperatura) (36).

ANTICUERPOS MONOCLONALES

PALIVIZUMAB

Anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que confiere inmunidad artificial contra el RSV mediante la administración pasiva de anticuerpos dirigidos a un epítipo en el sitio antigénico A de la proteína de fusión (F) del RSV. Se compone por secuencias de aminoácidos humanos en un 95% y murinos en un 5%. Es efectivo para inhibir la fusión celular inducida por el virus (11, 38).

Palivizumab fue licenciado por la FDA en 1998 y por la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency [EMA]) en 1999 para ser utilizado en la prevención de la IRAB grave causada por RSV en pacientes pediátricos con alto riesgo de desarrollar complicaciones. Desde 1998, la Academia Americana de Pediatría (AAP) emite recomendaciones para el uso de Palivizumab (39), sobre las cuales se han realizado varias revisiones basadas en la evidencia creciente.

Palivizumab está licenciado y disponible para su uso en la Argentina desde 2014 (40).

Los estudios multicéntricos aleatorizados controlados han demostrado que la administración mensual de un máximo de cinco dosis de palivizumab durante la estación de predominancia de RSV es segura y efectiva para la prevención de IRAB grave por RSV en recién nacidos prematuros y no prematuros con riesgo.

El estudio multicéntrico RSV-IMPact demostró que la administración intramuscular de palivizumab redujo en un 55% la hospitalización debida a infección respiratoria por RSV en lactantes prematuros < 35 semanas. Dicha reducción fue de 78% para aquellos sin enfermedad pulmonar crónica y de 39% en pacientes con esta enfermedad. Entre los diferentes grupos de alto riesgo, la tasa de hospitalización atribuible al RSV se redujo entre 39% y 82% con respecto al grupo control. También evidenció una disminución de los días de internación, de los requerimientos de O₂ y de las admisiones a cuidados intensivos de los niños que requirieron internación. No se demostraron efectos sobre la mortalidad. Palivizumab fue seguro y bien tolerado. No se observaron diferencias significativas en los ESAVI informados versus placebo (41).

Feltes *et al.* estudiaron el efecto de palivizumab en niños con cardiopatías congénitas (CC). El ensayo incluyó 1287 lactantes de ≤ 24 meses, con CC hemodinámicamente significativa, en los que no se había realizado una cirugía correctora o solo se realizó una cirugía paliativa. Se demostró una reducción del riesgo de hospitalización por RSV en términos relativos (RR) del 45% (42).

Una revisión sistemática que incluyó cinco estudios con 3343 participantes encontró que la profilaxis con palivizumab reduce la hospitalización por infección por RSV en comparación a placebo o ninguna intervención a los dos años de seguimiento ([RR] 0,44; IC 95%: 0,30 a 0,64), pero que probablemente produce escasa o ninguna diferencia en la mortalidad en comparación con placebo o ninguna intervención a los dos años de seguimiento (RR 0,69; IC 95% 0,42 a 1,15) (43).

Desde 2014, el Ministerio de Salud de la Nación incorporó el palivizumab a la Estrategia Integral de Prevención de Infecciones Respiratorias en prematuros de alto riesgo y en niños portadores de CC con inestabilidad hemodinámica significativa con el objetivo de disminuir la incidencia, la internación y las complicaciones inmediatas y mediatas (sibilancias recurrentes, hiperreactividad bronquial y disminución de la funcionalidad respiratoria) de las IRAB graves por RSV (44-46).

Se presenta en frasco ampolla liofilizado que contiene 50 mg de palivizumab, 23,5 mM histidina, 1,5 mM glicina, 5,6 P/V manitol (40).

Se administra mediante inyecciones intramusculares mensuales (dosis: 15 mg/kg) durante los meses caracterizados por una alta circulación del virus (40).

Se definió a los siguientes grupos de riesgo como población objetivo para la inmunización pasiva con palivizumab (40):

- Prematuros extremos:
 - a. Edad gestacional ≤ 32 semanas o peso de nacimiento ≤ 1500 g hasta 6 meses de edad al inicio de la temporada de administración del anticuerpo
 - b. Edad gestacional < 29 semanas y < 1000 g hasta los 12 meses y 0 días de vida al inicio de la temporada de administración del anticuerpo.
- Prematuros con diagnóstico de displasia broncopulmonar y requerimiento de oxígeno suplementario hasta los 12 meses y 0 días de vida al inicio de la temporada de administración del anticuerpo.
- Niños de edad ≤ 12 m y 0 días con CC que presenten inestabilidad hemodinámica significativa al inicio de la temporada de administración del anticuerpo.

El cronograma de administración se compone de cuatro dosis de anticuerpos, los que deberán ser aplicados una vez por mes, según el siguiente esquema:

- 1° dosis de palivizumab lo más tempranamente posible a partir de la última semana de abril.
- 2° dosis de palivizumab al mes de la 1° dosis.
- 3° dosis de palivizumab al mes de la 2° dosis.
- 4° dosis de palivizumab al mes de la 3° dosis.

Estas recomendaciones son dinámicas, monitoreadas en forma permanente y se ajustan en función de la situación epidemiológica nacional.

Las reacciones adversas informadas en los estudios realizados en lactantes prematuros con o sin displasia broncopulmonar fueron similares en los grupos con palivizumab y con placebo (40, 41).

La mayoría de los ESAVI fueron transitorios y leves a moderados. Los ESAVI descritos según frecuencia son:

- a. Frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$): eritema en el sitio de inyección, fiebre, irritabilidad.
- b. Infrecuentes ($> 1/1000$ a $< 1/100$): rinitis, infección de vías aéreas superiores, tos, sibilancias, exantema inespecífico, dolor en el sitio de inyección, diarrea, vómitos, constipación, astenia y somnolencia.

No se evidenció interferencia en la respuesta a las vacunas ante la administración simultánea o diferida. Puede coadministrarse con vacunas del Calendario Nacional, aunque no se han realizado estudios sobre interacciones farmacológicas, pero hasta la fecha no se han descrito.

Palivizumab ha demostrado ser eficaz y bien tolerado al ser administrado en dosis de 15 mg/kg por vía intramuscular en cada aplicación. Sin embargo, es fundamental sostener una adherencia óptima y mensual a la aplicación del producto en función de mantener anticuerpos plasmáticos anti-RSV en concentraciones adecuadas durante el período de circulación viral. Debido a las características del uso de palivizumab, esta estrategia no tiene un impacto general en la infección por RSV en la infancia, por lo que la prevención de las enfermedades por RSV en todos los lactantes continúa siendo una importante prioridad de salud pública.

NIRSEVIMAB

Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el epítipo Ø de la configuración prefusión de la proteína F, que es 50 veces más potente que el palivizumab y que con una sola inyección mantiene niveles protectores durante 150 días y más (11, 48, 49).

En prematuros de 29 a 35 semanas de gestación ha demostrado una eficacia del 70,1 % (IC 95%: 52,3 a 81,2%) en la prevención de la enfermedad de vías respiratorias bajas con necesidad de atención médica durante los 150 días siguientes a la inyección. Su eficacia frente a la hospitalización fue del 78,4% (IC 95 %, 51,9 a 90,3%) (50). Posteriormente, en un segundo ensayo en fase 3 realizado en lactantes a término y prematuros ≥ 35 semanas, niservimab tuvo una eficacia del 74,5% (IC 95%, 49,6 a 87,1%) frente a enfermedad de vías respiratorias bajas con necesidad de atención médica. La eficacia frente a la hospitalización no fue significativa debido al escaso número de casos (51). Sin embargo, en un análisis (prefijado de antemano) de los datos agrupados de ambos estudios la efectividad frente a hospitalización asociada al RSV fue 76,8 % (IC 95%, 49,4 a 89,4%) y para la enfermedad grave por RSV asistida 78,6 (IC 95%, 48,8 a 91,0%) (52).

En lactantes con indicación de palivizumab (prematuros entre 29 y 35 semanas y pacientes con CC y enfermedad pulmonar crónica), el nirsevimab es eficaz y no ha demostrado tener más efectos adversos que el palivizumab (confianza alta). La incidencia de enfermedad médicamente atendida fue similar (nirsevimab, 0,6% vs. palivizumab, 1,0%), aunque en el ensayo clínico comparando la seguridad de uno frente a otro no se reportó el valor p ni el riesgo (53).

En un reciente metaanálisis se refleja que la reducción de enfermedad por RSV por 1000 participantes es mayor con nirsevimab que con palivizumab: nirsevimab: -123 (IC 95%: -138

a -100); palivizumab: -108 (IC 95%, -127 a -82) casos de enfermedad por participantes, así como la reducción de hospitalizaciones por 1000 participantes: nirsevimab: -54 (IC 95%, -64 a -38); palivizumab: -39 (IC 95%, -48 a -28) (54).

El nirsevimab ha demostrado disminuir la enfermedad y la hospitalización por RSV en niños prematuros tardíos y a término inmunizados durante el primer año de vida. Los más vulnerables y los que requieren con mayor frecuencia hospitalización y cuidados intensivos son los menores de 6 meses, por lo que se estima que el balance riesgo beneficio será mayor en este grupo de edad.

Hay una tendencia a recomendar nirsevimab en los recién nacidos a término y prematuros de 29 a 35 semanas para reducir tanto la hospitalización como la IRAB médicamente atendidas (51, 52).

El estudio HARMONIE realizado durante la temporada de RSV 2022-2023, incluyó 8058 lactantes de hasta 12 meses de edad (4037 recibieron nirsevimab y 4021 cuidados estándar), y muestra un beneficio similar al referido en los ensayos publicados con un número de pacientes necesario para inmunizar (NNI) de 82 para evitar una hospitalización y de 285 para evitar una hospitalización con cuadro grave (54).

En octubre de 2022 fue aprobado por la EMA, y en julio de 2023 por la FDA. Un mes más tarde, el Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (ACIP) de los Estados Unidos publicó la recomendación que incluye a todos los lactantes menores de 8 meses que nazcan durante o en su primera temporada de RSV. Y, en la segunda temporada para los niños entre 8 a 19 meses que tengan un mayor riesgo de contraer una enfermedad grave por RSV (55, 56).

Se recomienda comenzar con la administración de nirsevimab unas semanas antes del inicio de la temporada de RSV.

Los niños nacidos semanas antes o durante la temporada de RSV cuyas madres no hubieran sido vacunadas con la vacuna proteína de prefusión RSV dos semanas antes del nacimiento deben recibir nirsevimab dentro de la semana posterior al nacimiento. La administración de nirsevimab puede realizarse durante la hospitalización del parto o de forma ambulatoria.

Está indicado en (55, 56):

- Todos los lactantes < 8 meses de edad. Con menos de < 5 kg de peso (el día de la administración), una dosis única de 50 mg, y de 100 mg para > 5 kg o con mayor riesgo de enfermedad grave por RSV.
- Niños entre 8 a 19 meses, con riesgo de enfermedad grave, una dosis de 200 mg (administrada en dos inyecciones de 100 mg, al mismo tiempo en diferentes sitios de aplicación), en su segunda temporada de RSV.

Nirsevimab podría ser considerado en niños nacidos de madres vacunadas ya que, en raras circunstancias y basado en el criterio médico clínico, tendría un beneficio potencial. Estas situaciones, incluyen (57):

- Hijos de madres que podrían no haber desarrollado una respuesta inmune adecuada a la vacunación (por ejemplo, inmunocompromiso) o tienen condiciones asociadas a un menor pasaje transplacentario de anticuerpos (mujeres viviendo con VIH).
- Niños con pérdida de anticuerpos transplacentarios por bypass cardiopulmonar u oxigenación con membrana extracorpórea.
- Niños con riesgo aumentado de enfermedad grave por RSV: cardiopatía congénita con compromiso hemodinámico, ingreso unidad de cuidados intensivos y requerimiento de oxígeno suplementario al alta.

No genera interferencia en la respuesta a la administración de las vacunas del calendario (como ha sido descrito con el uso de palivizumab) (58).

ESTRATEGIA DE USO UNIVERSAL

Galicia (España) fue la primera región en incorporar nirsevimab como estrategia de inmunización universal para los nacidos en el período del 25 de septiembre de 2023 al 31 de marzo de 2024 y para los menores de 6 meses al inicio de la campaña con factores de riesgo. Los resultados preliminares muestran una reducción de las tasas de hospitalización (59).

La efectividad fue del 82% para la hospitalización y 86,9% para la hospitalización con requerimiento de oxígeno suplementario (60).

La región de Valle d'Aosta, en Italia, fue la primera en ese país en incorporar la estrategia en los recién nacidos y lactantes en su primera temporada de RSV. El riesgo de hospitalización por bronquiolitis fue 3,2% en la temporada 2023-2024 vs. 7% en 2022-2023 ($p < 0,001$). El riesgo de hospitalización en los que no recién nacidos y lactantes que adhirieron a la campaña fue 8,3% y cero en los inmunizados ($p < 0,001$) (61).

El Comité Asesor Nacional de Inmunización (NACI) de Canadá ha recomendado si el programa es costo/efectivo el uso de nirsevimab en todos los niños < 8 meses ingresando a la temporada de infecciones por RSV o nacidos durante la misma (62).

Chile es el primer país de la subregión Latinoamericana en incorporar nirsevimab. La implementación se inició en abril de 2024 para todos los niños nacidos desde el 1 de octubre de 2023 y los niños que habían recibido palivizumab hasta los 24 meses de vida (63).

RECOMENDACIONES

- Sostener la estrategia de vacunación estacional de la gestante para la prevención de la IRTI por RSV.
- Promover la consideración de otras estrategias
 - a. Vacunación de todas las gestantes en el año.
 - b. Complementar la vacunación + uso de anticuerpo monoclonal (nirsevimab) para los nacidos antes de la temporada de RSV que atravesarán la primera temporada.
 - c. Evaluar costo/efectividad de la inmunización pasiva universal con nirsevimab.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999; 354 :847–852.
- (2) Leung AK, Kellner JD, Davies HD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Natl Med Assoc* 2005;97(12):1708-1713.
- (3) Laham FR, et al. Clinical profiles of respiratory syncytial virus subtypes A and B among children hospitalized with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(8):808-810.
- (4) Ghazaly M, Nadel S. Characteristics of children admitted to intensive care with acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr* 2018;177(6):913-920..
- (5) Lively JY, Curns AT, Weinberg GA, Edwards KM, Staat MA, Prill MM, Gerber SI, Langley GE. Respiratory Syncytial Virus-Associated outpatient visits among children younger than 24 months. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2019;8(3):284-286.
- (6) Esteban I, Stein RT, Polack FP. A Durable Relationship: Respiratory Syncytial Virus bronchiolitis and asthma past their Golden Anniversary. *Vaccines (Basel)* 2020;8(2):201.
- (7) Pebody R, Moyes J, Hirve S, Campbell H, Jackson S, Moen A, Nair H, Simões EAF, Smith PG, Wairagkar N, Zhang W. Approaches to use the WHO respiratory syncytial virus surveillance platform to estimate disease burden. *Influenza Other Respir Viruses* 2020;14(6):615-621.
- (8) World Health Organization. Respiratory Syncytial Virus Surveillance. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/global-respiratory-syncytial-virus-surveillance>
- (9) Hirve S, Crawford N, Palekar R, Zhang W, on behalf of the WHO RSV surveillance Group. Clinical characteristics, predictors, and performance of case definition—Interim results from the WHO global respiratory syncytial virus surveillance pilot. *Influenza Other Respi Viruses* 2020;14:647–657.
- (10) Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, 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):946-958.
- (11) Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019:a systematic analysis. *Lancet* 2022; 399: 2047–64.
- (12) Du Y, Yan R, Wu X, Zhang X, Chen C, Jiang D, Yang M, Cao K, Chen M, You Y, Zhou W, Chen D, Xu G, Yang S. Global burden and trends of respiratory syncytial virus infection across different age groups from 1990 to 2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease 2019 Study. *Int J Infect Dis* 2023;135:70-76.
- (13) Scheltema NM, Gentile A, Lucion F, Nokes DJ, Munywoki PK, et al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Health* 2017;5:e984-e991.
- (14) Kenmoe S, Chu HY, Dawood FS, Milucky J, Kittikraisak W, Matthewson H, Kulkarni D, Suntarattiwong P, Frivold C, Mohanty S, Havers F, Li Y, Nair H; PROMISE Investigators. Burden of Respiratory Syncytial Virus-Associated acute respiratory infections during pregnancy. *J Infect Dis* 2024;229(Suppl 1):S51-S60.
- (15) Cox KR, Mandelbaum RS, Brueggmann D, Ouzounian JG, Matsuo K. Pregnant patients with respiratory syncytial virus infection: assessment of characteristics and maternal morbidity at delivery. *AJOG Glob Rep* 2023;4(1):100289.
- (16) O'Neill GK, Taylor J, Kok J, Dwyer DE, Dilcher M, Hua H, Levy A, Smith D, Minney-Smith CA, Wood T, Jelley L, Huang QS, Trenholme A, McAuliffe G, Barr I, Sullivan SG. Circulation of influenza and other respiratory viruses during the COVID-19 pandemic in Australia and New Zealand, 2020-2021. *Western Pac Surveill Response J* 2023;14(3):1-9.
- (17) Chow EJ1, Uyeki TM, Chu HY. The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity. *Nature Rev Microbiol* 2023; 21:195-210.
- (18) 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):355-361.
- (19) Taktak A, Smaoui F, Chtourou A, Maâloul M, Karray-Hakim H, Hammami A, Fki-Berrajah L, Gargouri S. Significant impact of COVID-19 pandemic on the circulation of respiratory viruses in Tunisia, 2020-2021. *Clin Epidemiol Glob Health* 2023; 21:101306.
- (20) Abu-Raya B, Viñeta Paramo M, Reichertz F, Lavoie PM. Why has the epidemiology of RSV changed during the COVID-19 pandemic? *eClinicalMedicine* 2023;61: 102089.
- (21) 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
- (22) Maison N, Omony J, Rinderknecht S, Kolberg L, Meyer-Bühn M, von Mutius E, Hübner J, von Both U. Old foes following news ways?—Pandemic-related changes in the epidemiology of viral respiratory tract infections. *Infection* 2024; 52:209-218.
- (23) Viegas M. Epidemiología molecular del virus sincicial respiratorio en pacientes pediátricos en un período de seis años. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2011; 45 (1): 3-45.
- (24) Ferolla FM, Soffe J, Mistchenko A, Contrini MM, López EL. Impacto clínico-epidemiológico del virus sincicial respiratorio e identificación de factores de riesgo de enfermedad grave en niños hospitalizados por infección respiratoria aguda. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):216-223.

- (25) Castello A, Rodríguez Pérez A, Lihue Rojo G, Álvarez D, Musto A, et al. Caracterización de cepas de virus sincicial respiratorio en el Gran Buenos Aires y aspectos de su diseminación. *Rev Argent Salud Pública* 2017; 8(32):19-25.
- (26) Marcone DN, Carballal G, Reyes N, Ellis A, Rubies Y, Vidaurreta S, Echavarría M. Respiratory pathogens in infants less than two months old hospitalized with acute respiratory infection. *Rev Argent Microbiol* 2021;53(1):20-26.
- (27) Caballero MT, Bianchi AM, Nuño A, Ferretti AJP, Polack LM, Remondino I, Rodríguez MG, Orizzonte L, Vallone F, Bergel E, Polack FP. Mortality associated with acute respiratory infections among children at Home. *J Infect Dis* 2019;219(3):358-364.
- (28) Baumeister E, Duque J, Varela T, Palekar R, Couto P, Savy V, Giovacchini C, Haynes AK, Rha B, Arriola CS, Gerber SI, Azziz-Baumgartner E. Timing of respiratory syncytial virus and influenza epidemic activity in five regions of Argentina, 2007-2016. *Influenza Other Respi Viruses* 2019; 13:10-17.
- (29) Ministerio Salud República Argentina. Vigilancia de infecciones respiratorias agudas. *Bol Epidemiol Nac* 2024;686 (SE1):26-46.
- (30) Dolores A, Stephanie G, Mercedes S NJ, Érica G, Mistchenko AS, Mariana V. RSV reemergence in Argentina since the SARS-CoV-2 pandemic. *J Clin Virol* 2022; 149:105126.
- (31) Orqueda A, Lucion MF, Juárez MV, Barquez R, et al. Vigilancia de virus sincicial respiratorio e influenza en niños escolarizados asistidos en un hospital pediátrico durante 2 meses del segundo semestre de 2021. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(4):269-273.
- (32) Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in Infants. *N Engl J Med* 2023;388(16):1451-1464.
- (33) Ministerio de Salud República Argentina. Lineamientos Técnicos de vacunación: Virus Sincicial Respiratorio en personas gestantes enero 2024. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2024-02/lineamientos-vsrf.pdf>
- (34) Bebia Z, Reyes O, Jeanfreau R, Kantele A, De Leon RG, et al. Safety and immunogenicity of an investigational Respiratory Syncytial Virus vaccine (RSVPreF3) in mothers and their infants: A Phase 2 randomized trial. *J Infect Dis* 2023;228(3):299-310.
- (35) Bebia Z, Reyes O, Jeanfreau R, Kantele A, De Leon RG, et al. Safety and immunogenicity of an investigational Respiratory Syncytial Virus vaccine (RSVPreF3) in mothers and their infants: A Phase 2 randomized trial. *J Infect Dis* 2023;228(3):299-310.
- (36) Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición 7397/2023, Prospecto AbrysvoMR. Disponible en: https://boletin.anmat.gob.ar/septiembre_2023/Dispo_7397-23.pdf
- (37) Peterson JT, Zareba AM, Fitz-Patrick D, Essink BJ, Scott DA, Swanson KA, et al. Safety and immunogenicity of a respiratory syncytial virus prefusion F vaccine when co-administered with a tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine. *J Infect Dis*. 2022;225(12):2077-2086.
- (38) Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Vrca VB, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013:CD006602.
- (39) American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn Infections. Revised Indications for the Use of Palivizumab and Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Intravenous for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus. *Pediatrics* 2003; 112:1442-6.
- (40) Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Palivizumab. Resolución 6191/2014. Disponible en: https://boletin.anmat.gob.ar/Agosto_2014/Dispo_6191-14.pdf.
- (41) The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102(3 Pt 1):531-537.
- (42) Feltes TF, Cabalka AK, Meissner C, Piazza FM, Carlin DA, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003; 143:532-540.
- (43) Garegnani L, Styrmisdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JVA. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database of Syst Rev* 2021;11: CD013757.
- (44) Tulloh RM, Feltes TF. The European Forum for Clinical Management: prophylaxis against the respiratory syncytial virus in infants and young children with congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2005;15(3):274-278.
- (45) Andres S, Bauer G, Rodríguez S, Novali L, Micheli D, Fariña D. Hospitalization due to respiratory syncytial virus infection in patients under 2 years of age with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr (Rio J)* 2012;88(3):246-252.
- (46) Fernández Jonusas S, Albas Maubett D, Satragno D, Cattaino A, Martín Alonso M, et al. Recomendaciones sobre el uso de palivizumab. Actualización 2015. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(1):84-88.
- (47) Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, et al. Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in Infants. *NEJM* 2023; 389:2425-2435.
- (48) PATH. RSV vaccine and mAb snapshot. January, 2023. <https://www.path.org/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot> (accessed March 28, 2024).
- (49) Wilkins D, Hamrén UW, Chang Y, Domachowske JB, Englund JA, et al. 1934. Nirsevimab is associated with higher and more sustained RSV neutralizing antibody responses compared with standard of care palivizumab: observations from a 2:1 randomized, Phase 2/3 Trial in medically vulnerable children (MEDLEY). *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(Suppl 2): ofad500.2465.

- (50) Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, et al. Single-dose Nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med* 2020;383(5):415-425.
- (51) Hammit LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med* 2022;386(9):837-846.
- (52) Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm infants. *N Engl J Med* 2023;388(16):1533-1534.
- (53) Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in infants with heart or lung disease or Prematurity. *N Engl J Med* 2022;386(9):892-894.
- (54) Sun M, Lai H, Na F, Li S, Qiu X, et al. Monoclonal antibody for the prevention of Respiratory Syncytial Virus in infants and children: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023;6(2): e230023.
- (55) Centers for Disease Control. ACIP evidence for recommendations for use of nirsevimab in infants born during RSV season and entering their first RSV vaccine. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2023. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/nirsevimab-season1-rsv-infants-children-etr.html>.
- (56) Centers for Disease Control. ACIP evidence to recommendations for use of nirsevimab in children 8–19 months of age with increased risk of severe disease entering their second RSV season. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2023. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/nirsevimab-season2-rsv-infants-children-etr.html>
- (57) American Academy of Pediatrics. AAP Recommendations for the Prevention of RSV Disease in Infants and Children. Red Book on Line, 21 february 2024. Disponible en: <https://publications.aap.org/redbook/resources/25379>.
- (58) Esposito S, Abu-Raya B, Bonanni P, Cahn-Sellem F, Flanagan KL, Martinon Torres F, Mejias A, Nadel S, Safadi MAP, Simon A. Coadministration of Anti-Viral Monoclonal Antibodies With Routine Pediatric Vaccines and Implications for Nirsevimab Use: A White Paper. *Front Immunol*. 2021; 12:708939.
- (59) Ares Gómez S, Mallah N, Pardo-Seco J, Santiago-Perez MI, Malvar-Pintos A, et al. Preliminary Assessment of Universal Prophylaxis With Nirsevimab in Infants in Galicia (Spain): Impact on RSV Hospitalization. The NIRSE-GAL Study (www.Nirsegal.Es). 42nd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Copenhagen, Denmark, May 20 – 24, 2024.
- (60) Ares Gómez S, Mallah N, Pardo-Seco J, Santiago-Perez MI, Malvar-Pintos A, et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study, *Lancet Infect Dis* 2024.
- (61) Consolati A, Farinelli M, Serravalle P, Rollandin C, Apprato L, et al. Safety and efficacy of nirsevimab in a universal Prevention Program of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in newborns and infants in the first year of life in the Valle d'Aosta Region, Italy, in the 2023-2024 epidemic season. *Vaccines (Basel)* 2024;12(5):549.
- (62) National Advisory Committee on Immunization. Statement on the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) disease in infants. Disponible en: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-statement-prevention-respiratory-syncytial-virus-disease-infants/naci-statement-2024-05-17.pdf>.
- (63) Ministerio de Salud Gobierno de Chile. Lineamientos técnicos operativos para la administración de anticuerpo monoclonal contra el virus respiratorio sincicial (VRS) Nirsevimab. Disponible en: <https://www.minsal.cl/93294-2/>.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>