



# DOCUMENTO DE POSICIÓN PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES RESPIRATORIAS POR VIRUS SINCIAL RESPIRATORIO (VSR)

Comité Nacional de Infectología  
Subcomisión de Epidemiología

## Contenido

Epidemiología de las infecciones respiratorias por VSR	2
1. Características del virus y la infección por VSR	2
2. Vigilancia de las infecciones respiratorias	3
a) Vigilancia Centinela de IRAG (pacientes hospitalizados)	3
b) Vigilancia ambulatoria	5
c) Vigilancia genómica	5
d) Estacionalidad	5
3. Situación epidemiológica y carga de enfermedad	6
Estrategias de prevención contra el VSR	8
1. Recomendaciones generales	8
2. Prevención a través de vacunas e inmunobiológicos	9
a) Vacunación en personas gestantes (vacuna bivalente VSRpreF)	10
b) Anticuerpos monoclonales de larga duración (Nirsevimab)	12
Propuesta Integral de Inmunización en Argentina	16
Bibliografía	17

# Epidemiología de las infecciones respiratorias por VSR

Las infecciones respiratorias agudas (IRAs) constituyen una importante causa de morbilidad afectando fundamentalmente a las personas en los extremos de la vida, así como también a personas susceptibles con patologías de base (cardiovascular, respiratoria, inmunosupresión, entre otras).

Cada año, los virus respiratorios circulan con diferentes niveles de actividad contribuyendo a una morbilidad y mortalidad incrementada por IRAs en las diferentes regiones del país. La vigilancia integrada de virus respiratorios con potencial epidémico y pandémico como SARS-CoV-2, influenza, VSR y otros virus respiratorios, es fundamental para la caracterización de la situación epidemiológica, detección de eventos inusuales y la implementación oportuna de las medidas de prevención y control.

Actualmente están disponibles distintas herramientas de prevención de VSR para mitigar el impacto sobre la población más vulnerable, como la vacunación en gestantes o el uso de anticuerpos monoclonales de larga duración en lactantes.

## 1. Características del virus y la infección por VSR

El VSR es un virus de ARN monocatenario del Género Orthopneumovirus y su nombre común deriva del resultado de la fusión de las células infectadas del epitelio respiratorio, creando formaciones celulares conocidas como sincicios.

Se describen dos grupos antigénicos mayores A y B, que se diferencian principalmente por la secuencia de la proteína G, que participa en la adhesión a la membrana celular. Se han descrito 9 genotipos diferentes para el subtipo A y 32 para el subtipo B. 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.

La proteína F, que participa en la fusión, 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 epítopos antigénicos ( $\emptyset$ , I, II, III, IV y V).

Los seres humanos son el único reservorio conocido de VSR. Es un virus de alta transmisibilidad, a través de las secreciones respiratorias o contacto con superficies u objetos contaminados. Tiene un número reproductivo básico ( $R_0$ ) de alrededor de 4,5 y un período de incubación de entre 2 y 8 días. Al menos la mitad de los niños experimentan una infección por VSR en el primer año de vida y casi todos la sufrirán antes de los dos años.

Las personas infectadas por el VSR experimentan una variedad de síntomas de infección respiratoria aguda (IRA) como rinitis, tos, dificultad respiratoria, sibilancias, letargo y en ocasiones, fiebre. Las infecciones respiratorias bajas por VSR pueden incluir neumonía en todas las edades y bronquiolitis en menores de 2 años. El VSR también causa crup y otitis media en niños.

La enfermedad causada por el VSR afecta a la población en términos de morbilidad y secuelas a largo plazo, impactando además sobre los sistemas de salud, con un aumento de

las consultas ambulatorias, hospitalizaciones y requerimiento de cuidados intensivos, con una mortalidad infantil asociada más alta en los países de bajos y medianos recursos.

## 2. Vigilancia de las infecciones respiratorias

La Organización Mundial de la Salud recomienda la implementación de sistemas de vigilancia centinela de hospitalizaciones por infección respiratoria aguda grave (IRAG) integrado con el componente de laboratorio para la detección de virus respiratorios con potencial epidémico y pandémico – SARS-CoV-2, influenza y VSR.

La estrategia de vigilancia centinela de virus respiratorios se encuentra en proceso de fortalecimiento y expansión de la red de Unidades Centinela de Infección Respiratoria Aguda Grave a las 24 jurisdicciones del país, como estrategia federal para alcanzar los objetivos de la vigilancia de IRA y responder a las necesidades de información para la toma de decisiones sanitarias.

A su vez, la vigilancia centinela de IRAG en casos hospitalizados se complementa con la vigilancia centinela de ETI (enfermedad tipo influenza) en ambulatorios a través de las Unidades de Monitoreo Ambulatorio (UMAs). En conjunto ambas estrategias permiten caracterizar el espectro de severidad de las infecciones respiratorias agudas de manera integrada con la vigilancia de virus respiratorios.

### a) Vigilancia Centinela de IRAG (pacientes hospitalizados)

Este componente permite caracterizar las tendencias de los casos, identificar la frecuencia, distribución e impacto de los agentes etiológicos bajo vigilancia (VSR, Influenza, SARS CoV-2) en la internación, mortalidad por infecciones respiratorias agudas y monitorear las características de los virus circulantes. También permite estimar la efectividad e impacto de las intervenciones implementadas como la vacuna frente a influenza estacional, COVID-19, la vacunación a embarazadas frente a VSR o el impacto de otras medidas preventivas, contribuyendo a la toma de decisiones en salud pública.

Definiciones de caso	
Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG):	Paciente de cualquier edad con infección respiratoria aguda con: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fiebre referida o constatada <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>; y</li> <li>- Tos; y</li> <li>- Inicio del cuadro en los 10 días precedentes; y</li> <li>- Requerimiento de internación por criterio clínico.</li> </ul>
Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG) extendida en < 2 años y $\geq 60$ años:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infección respiratoria: definida por tos o dificultad respiratoria; e</li> <li>- Inicio del cuadro en los 10 días precedentes; y</li> <li>- Requerimiento de internación por criterio clínico.</li> </ul>

En lactantes menores de 6 meses también considerar: Apnea (cese temporal de la respiración por cualquier causa), o Sepsis (fiebre/hipotermia y shock y gravemente enfermo sin causa aparente).

## Criterios de inclusión

- Pacientes que cumplen con las definiciones de caso antedichas, y;
- Inicio de los síntomas en la comunidad dentro de los 10 días previos a la internación.
- Estada hospitalaria con internación mínima de 24 hs. o que haya fallecido en menos de ese plazo.

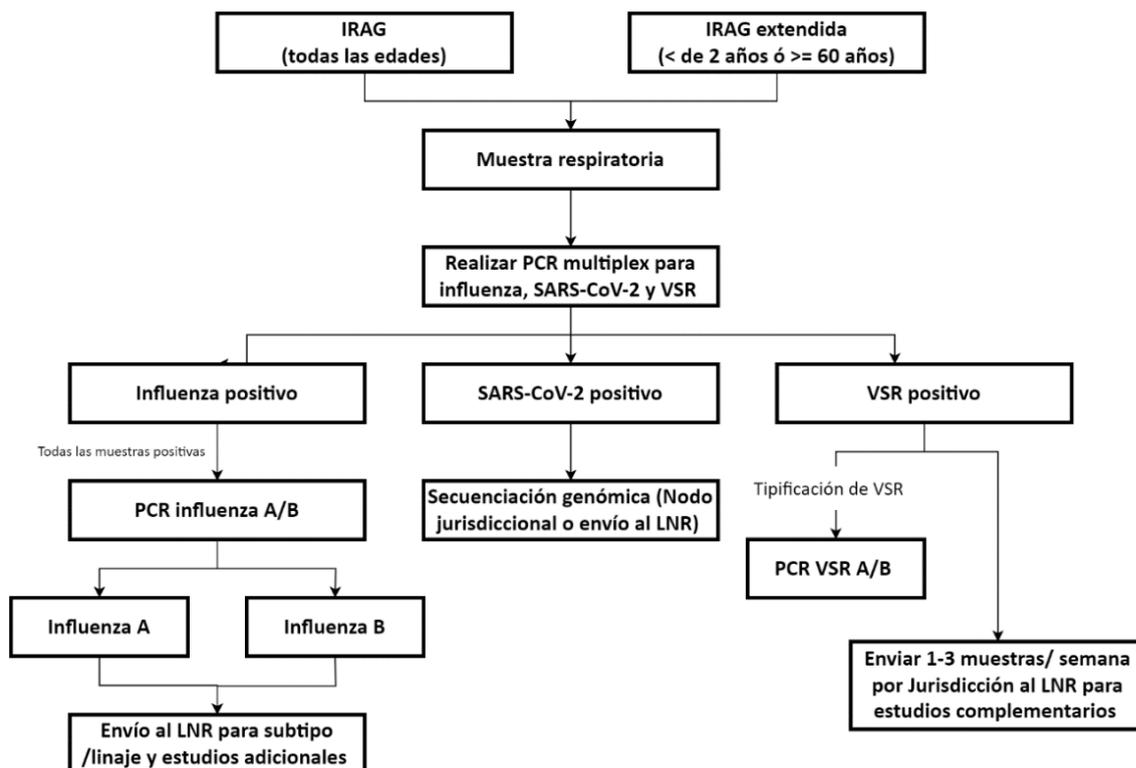
## Diagnóstico De Virus Respiratorios

En los últimos años, las técnicas para el diagnóstico de las infecciones de vías respiratorias han avanzado, utilizando actualmente la detección de ácidos nucleicos, con pruebas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con sensibilidad del 95 al 100 % y especificidad del 99 al 100 %.

A todos los pacientes que cumplen con las definiciones de caso y criterios de inclusión se les realiza toma de muestra respiratoria lo antes posible tras el ingreso para estudio por PCR para influenza, SARS-CoV-2 y VSR. Todos los casos positivos para virus influenza deben continuar el estudio para determinar el tipo de influenza (influenza A o B).

Se selecciona una proporción de las muestras positivas para VSR y para SARS-CoV-2 al comienzo, durante y final de la temporada para tipificación y para la determinación de variantes y linajes por vigilancia genómica respectivamente. Adicionalmente se envían al Laboratorio Nacional de Referencia (ANLIS-Malbrán) todas las muestras que correspondan a casos fatales sin etiología aparente y todos los casos que constituyan un evento respiratorio inusual.

**Figura 1. Algoritmo para estudio de virus respiratorios en Unidades centinela de IRAG.**



## b) Vigilancia ambulatoria

La vigilancia a través de la estrategia de Unidades de Monitoreo Ambulatorio (UMA) de COVID-19 y ETI inició en abril del 2022 en las 24 jurisdicciones del país, con el propósito de monitorear la circulación de SARS-CoV- 2 de manera integrada con influenza y VSR. Esta estrategia de vigilancia no es universal, y está circunscrita a un número reducido de establecimientos de salud que hayan sido designados por las Direcciones de Epidemiología de cada jurisdicción.

En cada UMA se selecciona por semana un número específico de consultantes cuyo cuadro clínico sea compatible con enfermedad tipo influenza para ser estudiadas por PCR. El número de casos a estudiar por PCR para cada unidad de monitoreo está definido en relación con la población de cada jurisdicción y oscila entre 10 y 50 muestras semanales.

## c) Vigilancia genómica

La vigilancia genómica de virus respiratorios en Argentina es fundamental para la detección temprana de variantes virales, el seguimiento de la propagación de enfermedades y la toma de decisiones en salud pública. El Laboratorio Nacional de Referencia juega un rol clave en este proceso, realizando el análisis genético de muestras virales provenientes de todo el país, con el fin de identificar mutaciones relevantes y el impacto de la implementación de nuevas estrategias de prevención.

La estrategia de vacunación materna contra VSR genera una respuesta inmune policlonal, mientras que con la inmunización con anticuerpos monoclonales de larga duración la respuesta es de tipo monoclonal. Por tal motivo, la OPS recomienda que se lleve a cabo una vigilancia

genómica activa a partir de los aislamientos de VSR circulantes, a fin de detectar posibles variantes genómicas emergentes vinculadas a la presión de selección frente a la implementación de las distintas estrategias de prevención.

Como parte de la vigilancia genómica se envían semanalmente una a tres muestras positivas para VSR al laboratorio nacional de referencia para completar estudios complementarios por cada jurisdicción. La selección de las muestras debe priorizar a los lactantes menores de 6 meses con y sin antecedente de vacunación materna para VSR, casos con diferente espectro de severidad, casos fatales sin etiología aparente y todos los casos que constituyan un evento respiratorio inusual.

#### **d) Estacionalidad**

Para el análisis de estacionalidad, como fuente de información se consideraron las muestras estudiadas y positivas para VSR en casos ambulatorios y hospitalizados notificadas al Sistema Nacional de Vigilancia SNVS.2.0.

- Inicio de la circulación estacional de VSR: Se considera la primera de dos semanas consecutivas con al menos 10% de positividad y una tendencia ascendente en el número de casos confirmados de al menos 5 semanas.
- Fin de la circulación estacional de VSR: Se considera la última de dos semanas consecutivas con menos de 10% de positividad y una tendencia descendente en el número de casos confirmados de al menos 5 semanas.

### **3. Situación epidemiológica y carga de enfermedad**

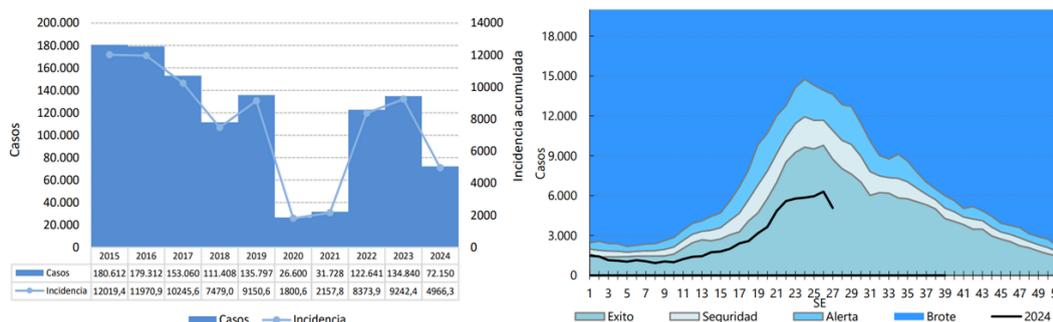
A nivel global, se estima que el VSR provoca cerca de 30 millones de episodios de IRAB y más de 50.000 muertes anuales en niños menores de 5 años. Este virus representa un tercio de las muertes en el primer año de vida y más del 97% ocurren en países de bajos o medianos ingresos. Es la causa más común de infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) en lactantes y niños pequeños en todo el mundo.

El riesgo de hospitalización por VSR en los 2 primeros años de vida es del 1-4% en lactantes sanos. Sin embargo, determinados grupos de pacientes presentan mayor riesgo de hospitalización, con tasas de incidencia del 4,3% para los lactantes prematuros, el 13,8% para pacientes con displasia broncopulmonar, el 11,5% para cardiopatías congénitas, el 11,7% para enfermedades crónicas complejas y el 6,8% en niños con fibrosis quística.

La IRAB juega un papel importante en la mortalidad extrahospitalaria. La tasa de mortalidad infantil comunitaria por VSR en Argentina es más alta que las reportadas en países desarrollados (0,27 muertes/1000 nacidos vivos). El impacto de la infección de VSR es alto en pacientes con alto riesgo, sobre todo en menores de 1 año (más específicamente en menores de 6 meses), que tienen mayor probabilidad de padecer IRAB grave.

En Argentina, durante el año 2024, hasta la semana 28 (7 al 13 de julio) se registraron 599.206 casos de ETI (Enfermedad Tipo Influenza), 78.540 casos de Neumonía y 72.150 casos de Bronquiolitis en menores de dos años. En comparación con el año 2023 las bronquiolitis se redujeron 46,5%, las neumonías 23% y las ETI se mantuvieron iguales. La curva epidémica de bronquiolitis se mantuvo en la zona de éxito durante 2024 (Figura 2).

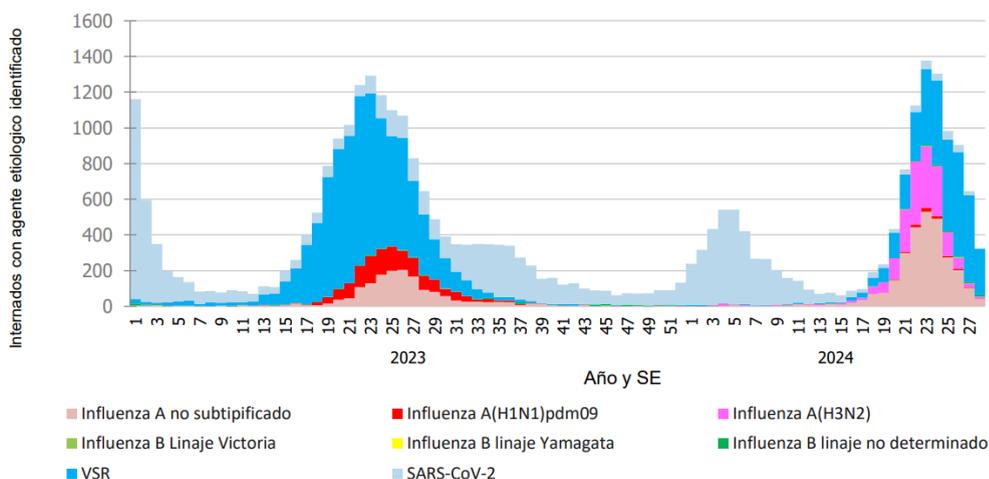
**Figura 2. Bronquiolitis casos, tendencia acumulada y corredor epidémico. Argentina. Años 2015-2024.**



Fuente: Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) C2 y SNVS 2.0.

Las infecciones respiratorias agudas graves (IRAG) hospitalizadas, durante 2024 evidencian una tendencia ascendente entre las SE16 y 23. Como se puede observar en la figura 3, durante el pico epidémico predominó Influenza A(H3N2) y sin subtipificar. Entre las semanas 1 y 28 se notificaron 3579 casos de IRAG positivos para VSR, registrando un descenso del 57% respecto al mismo periodo de 2023.

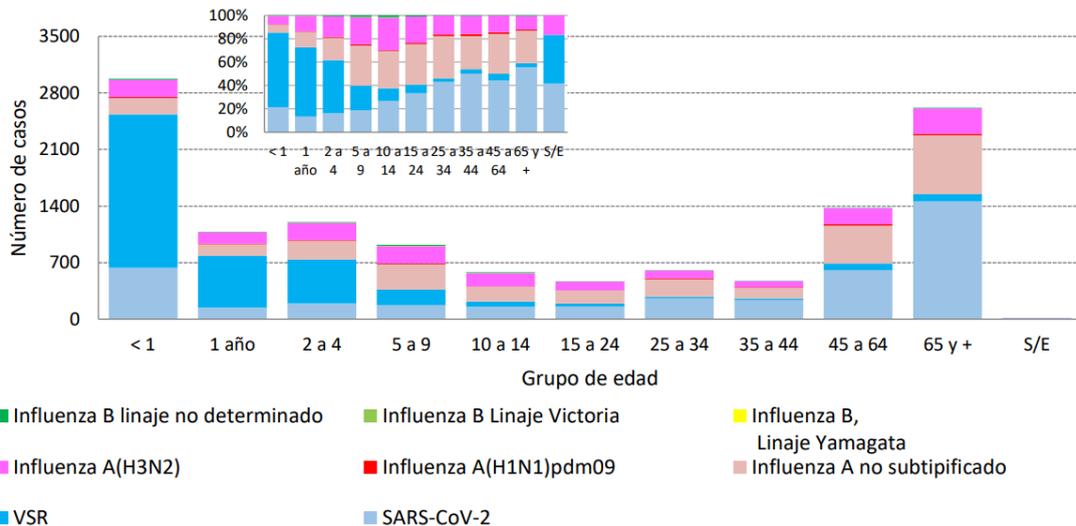
**Figura 3. Casos de IRAG con diagnóstico etiológico según agente. Argentina. SE1/2023 a SE28/2024.**



Fuente: Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) C2 y SNVS 2.0.

Con respecto a la distribución por grupos de edad de los casos hospitalizados por Infección Respiratoria Aguda (IRA), VSR predomina en menores de 5 años, particularmente en los niños menores de 1 año.

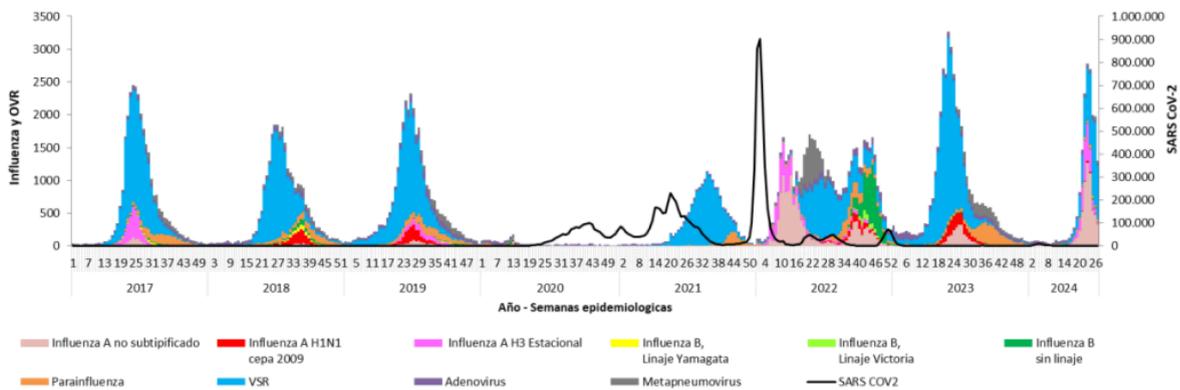
**Figura 4. Infección Respiratoria Aguda (IRA). Distribución absoluta y relativa de agentes identificados por grupos de edad. Argentina. SE 1/2024 a SE 28/2024.**



Fuente: Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) C2 y SNVS 2.0.

La curva histórica de casos positivos de virus respiratorios de la vigilancia universal de laboratorio muestra la casi ausencia de circulación de virus respiratorios distintos al SARS-CoV-2 durante 2020. En 2021 se verificó nuevamente la circulación de VSR con su pico estacional. Se destaca en 2022 el comportamiento inusual tanto en estacionalidad como en la frecuencia de los casos de influenza que presentó una curva bimodal y un brote de metapneumovirus entre las SE 16 y 26. Durante el año 2023, el VSR presentó una actividad estacional adelantada en comparación con la mayoría de los años previos, con ascenso exponencial entre SE 13 y 22, superando las temporadas anteriores (Figura 5).

**Figura 5. Distribución de SARS CoV-2, Influenza y otros virus respiratorios identificados por Semana epidemiológica. Argentina. SE01/2017- SE28/2024.**



Fuente: Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) C2 y SNVS 2.0.

Este comportamiento estacional del VSR se observó también en otras partes del mundo, con diferencias regionales que podrían afectar el momento más oportuno para que las personas reciban la vacuna o los anticuerpos monoclonales contra el VSR. La optimización del inicio y finalización de estas intervenciones puede aumentar la cobertura nacional y la efectividad de la estrategia. Por lo tanto, es útil establecer el periodo de circulación de las temporadas de VSR para anticipar la administración de intervenciones específicas para la prevención de este virus.

La carga de enfermedad por VSR en los lactantes adquiere una importancia adicional al considerar el impacto económico y sanitario. La alta ocupación de camas en salas de internación y terapias intensivas pediátricas, la sobrecarga de atención en áreas ambulatorias y salas de emergencia se asocian paralelamente a un incremento en los costos directos e indirectos para el sistema de salud y las familias. Por consiguiente, se debe considerar el aspecto económico de esta enfermedad y conocer la relación costo/efectividad de las diversas estrategias de prevención a implementar a nivel nacional con el mejor impacto en salud pública.

## Estrategias de prevención contra el VSR

### 1. Recomendaciones generales

Es fundamental entrenar a el personal de salud y a las familias acerca de las recomendaciones generales para evitar las infecciones por VSR y de otras infecciones respiratorias virales como promover la lactancia materna, evitar la contaminación ambiental con humo (tabaco, braseros etc.), realizar los controles pediátricos de rutina, evitar la asistencia a lugares públicos con hacinamiento en época de riesgo de circulación viral.

Según las recomendaciones del CDC se recomienda practicar una apropiada higiene de manos mediante lavado con agua y jabón o desinfección con gel alcohólico en forma frecuente. Mantener los ambientes aireados, promover las reuniones al aire libre. Cubrirse nariz y boca al toser o estornudar y mantener tanto manos como superficies limpias.

Por otra parte, se debe promover la educación familiar de pacientes de riesgo y estimular la consulta precoz ante la aparición de síntomas de enfermedad. En los centros asistenciales se debe priorizar la atención precoz en la demanda espontánea de este grupo de pacientes e instaurar medidas de aislamiento de contacto durante la hospitalización.

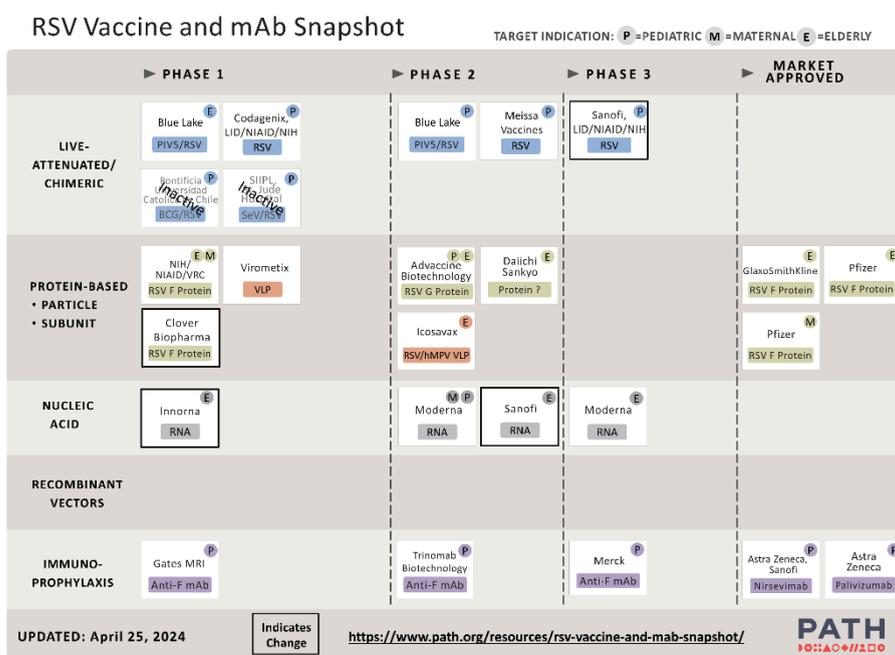
### 2. Prevención a través de vacunas e inmunobiológicos

A pesar de varios esfuerzos, lo cierto es que hasta el momento no se cuenta con un tratamiento efectivo contra el VSR, por lo que las estrategias dirigidas a su inmunoprofilaxis adquieren trascendencia. La primera estrategia de vacunación contra el VSR en lactantes y niños pequeños en la década del 60 se denominó FI-VSR. Consistía en una vacuna de virus completo cultivado en tejidos, inactivado con formalina. Esta vacuna no solo fue poco protectora, sino predispuso a los niños vacunados a desarrollar una enfermedad exacerbada tras la infección posterior, al ser expuestos en forma natural al VSR como resultado de respuestas celulares exageradas de las células T de tipo 2 (Th2), a través de los efectos asesinos de las células T citotóxicas activadas y por el mimetismo de las quimiocinas inducidas por el virus. Actualmente, hay acuerdo en que el curso más grave de la infección en los niños vacunados se debió a una enfermedad potenciada por anticuerpos, por ese motivo se detuvieron todos los proyectos destinados al desarrollo de vacunas contra el VSR durante más de 40 años.

El conocimiento de la estructura y conformación de la proteína F en su estado pre-fusión, que es la forma en que se encuentra antes de que el virus infecte la célula, y el desarrollo de antígenos estables basados en ella han constituido un avance crítico reciente que permitió avanzar en el desarrollo de vacunas candidatas. Solo los anticuerpos frente a la proteína F

pre-fusión, pero no los anticuerpos frente a la forma post fusión, tienen capacidad neutralizante frente al virus y protegen frente a la infección y su gravedad.

A la fecha, existen al menos 18 estrategias entre vacunas y anticuerpos monoclonales humanizados contra el VSR en desarrollo que se encuentran en ensayos de Fases 1-3, mientras que cuatro de ellas han sido licenciadas recientemente: dos vacunas para adultos mayores, una para personas gestantes y un anticuerpo monoclonal de larga duración.



### a) Vacunación en personas gestantes (vacuna bivalente VSRpreF)

La estrategia de inmunización pasiva durante la gestación tiene como objetivo generar anticuerpos neutralizantes en gestantes que atraviesen la placenta de forma de brindar protección al lactante durante los primeros 6 meses de vida. En Argentina la vacunación durante la gestación se encuentra incluida en el Calendario Nacional de Vacunación desde el 1º de enero de 2024 (Resolución 4218/2023).

### Composición y características de la vacuna VSRpreF

Es una vacuna de subunidad de proteína recombinante bivalente que contiene cantidades iguales de antígenos F (preF) de prefusión estabilizados de los dos principales subtipos de VSR: A y B. Cada dosis de 0,5 ml de solución reconstituida de vacuna recombinante bivalente contra VSR contiene: 60 µg de antígeno de prefusión F estabilizado del VSR del subgrupo A y 60 µg de antígeno de prefusión F estabilizado del VSR del subgrupo B. Utiliza los dos genotipos dominantes: Ontario (VSR A) y Buenos Aires (VSR B).

La glicoproteína F es estabilizada en la conformación de prefusión y producida en células de ovario de hámster chino mediante el uso de tecnología de ADN recombinante. Utiliza como excipientes: clorhidrato de trometamol, sacarosa, manitol, polisorbato 80 y cloruro de sodio.

Se presenta como polvo y disolvente para la suspensión inyectable. Se debe conservar en heladera a temperatura entre 2°C-8°C (no debe ser congelada). Una vez reconstituida se

sugiere administrar inmediatamente o dentro de las siguientes 4 horas en caso de conservarse a temperaturas entre 15°C y 30°C.

## Eficacia clínica y efectividad

Se evaluaron los resultados de seguridad y eficacia del estudio de Fase 3 MATISSE (MATernal Immunization Study for Safety and Efficacy). El estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo se desarrolló en 18 países durante cuatro temporadas de VSR (dos en cada hemisferio) entre junio de 2020 y el último trimestre de 2023. Se incluyeron 7392 gestantes ≤ 49 años (semanas de gestación [SG] 24 y 36) única dosis de 120 microgramos de la vacuna VSRpreF (Abrysvo®) o de placebo.

Participaron del estudio personas provenientes de 18 países. Los países que aportaron la mayoría fueron Estados Unidos (45,4%), Sudáfrica (13%), Argentina (12,4%) y Japón (6,3%). Se incluyeron 7392 gestantes con una media de edad de 29 años y la siguiente distribución, según la semana de gestación al momento de la intervención SG 24-< 28: 25%; SG 28-< 32: 30%; SG 32-36: 45%. Se incluyeron 7128 lactantes. El estudio fue realizado durante la pandemia de COVID-19 con una positividad global de VSR de 20% y fuera de brotes de VSR. En la tabla 1 se muestra el resumen de los datos de eficacia del estudio de fase 3.

**Tabla 1. Eficacia de la vacuna bivalente recombinante PreF para prevención de IRAB por VSR según gravedad.**

Eficacia	Vacunación entre 24-36 semanas de gestación				Vacunación entre 32-36 semanas de gestación	
	90 días de vida	120 días de vida	150 días de vida	180 días de vida	90 días de vida	180 días de vida
IRAB Grave VSR+	<b>81,8 %</b> (40,6-96,3)	73,9 % (45,6-88,8)	70,9 % (44,5-85,9)	<b>69,4 %</b> (44,3-84,1)	<b>91,1 %</b> <b>(38,8-99,8)</b>	<b>76,5%</b> <b>(41,3-92,1)</b>
IRAB VSR+	<b>57,1 %</b> (14,7-79,8)	56,8 % (31,2-68,9)	52,5 % (28,7-68,9)	<b>51,3 %</b> (29,4-66,8)	<b>34,7 %</b> <b>(-34,6-69,3)</b>	<b>57,3 %</b> <b>(29,8-74,7)</b>
IRAB VSR+ hospitalizados	67,7 % (15,9-89,5)	59,5 % (8,3-83,7)	56,4 % (5,2-81,5)	56,8 % (10,1-80,7)		

Fuente: Kampmann et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med.* 2023 Apr 20;388(16):1451-1464

## Seguridad

La evaluación de seguridad en gestantes se realizó durante 237 días en promedio. Los efectos secundarios más frecuentes fueron dolor en el lugar de la inyección (40,6%), cefaleas (31,0%), mialgia (26,5%) y náuseas (20,0%). En comparación se detectaron 2,7% de eventos adversos

de especial interés (AESI) en la rama vacuna y 2,5% en la rama placebo, parto prematuro dentro del mes: 2,1 vs. 1,9 y trabajo de parto prematuro: 5,6% vs. 4,7%, respectivamente.

En infantes, la evaluación se realizó durante 274 días en promedio; el 45% completó su seguimiento de 1 año. Se detectaron desequilibrios en relación con los AESI: 8,4% vs. 7,2%; prematuridad: 5,7% vs. 4,7% y bajo peso al nacer: 5,1% vs. 4,4%.

Se destaca que el porcentaje de nacimientos pretérmino no resultó estadísticamente significativo en el análisis global (5,7% en VSRpreF vs. 4,7% en el grupo placebo) pero sí en el estratificado clasificando a los participantes según su país de origen por categorías socioeconómicas. La mayoría de los nacimientos pretérmino ocurrieron más de 30 días después de la vacunación, entre las semanas 34 y 37 de gestación y los nacidos de bajo peso tenían en su mayoría entre 1500 y 2500 gramos.

Entre las personas gestantes que recibieron vacuna, el 1,8% presentó trastorno hipertensivo (preeclampsia), en comparación con el 1,4% de las personas que recibieron placebo. El bajo peso al nacer y la ictericia ocurrieron con mayor frecuencia en las personas vacunadas pero esas diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

En 2024, los primeros datos en vida real mostraron en Estados Unidos, a través del Vaccine Safety Data link (VSD) una incidencia de nacimientos prematuros del 4,1% entre las embarazadas que recibieron la vacuna. Esta señal de seguridad está dentro de lo esperado, ya que la incidencia de nacimientos prematuros en ese país entre las 32 y 36 semanas es de 3,1-6,1 %. Otro estudio realizado en New York por Son y colaboradores, mostró que la vacuna RSVpreF no se asoció con un mayor riesgo de parto prematuro ni resultados perinatales negativos.

## Administración simultánea con otras vacunas

La vacuna contra VSR puede administrarse en forma simultánea con todas las vacunas indicadas durante la gestación (vacuna contra Influenza, COVID-19 y dTpa).

## Aspectos regulatorios.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó esta vacuna el 21 de agosto de 2023 para inmunizar a personas gestantes entre las 32 y 36 semanas de edad gestacional para la prevención de IRAB y de IRAB grave causado por VSR en lactantes desde el nacimiento y hasta los 6 meses de edad. Esta edad gestacional fue seleccionada a los fines de evitar el riesgo potencial de nacimientos prematuros, señal de alarma detectada en el estudio de fase 3.

El 8 de septiembre de 2023 la Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (AnMAT), a través de la Disposición 7397/2023, autorizó el registro de la vacuna bivalente contra VSR recombinante (Abrysvo®) para la inmunización activa de personas gestantes entre las semanas 32 a 36 del embarazo para la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior y la enfermedad grave de las vías respiratorias del tracto inferior causada por el virus sincicial respiratorio (VSR) en los lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad. El producto también fue autorizado para su uso en personas de 60 años o más.

## Recomendaciones en otros países

- En Estados Unidos los niños nacidos de madres de 32-36 semanas y elegibles para ser vacunadas entre septiembre 2023 y enero 2024, fueron hasta ahora el 17,8 % de la cohorte. A la fecha no hay datos de efectividad disponibles.
- En el Reino Unido desde el 1 de septiembre de 2024 la vacuna de VSR se debe ofrecer a todas las embarazadas desde las 28 semanas de gestación, durante todo el año.

## **b) Anticuerpos monoclonales de larga duración (Nirsevimab)**

### Composición y características del inmunobiológico

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina G1 kappa (IgG1 $\kappa$ ) producido en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante. Está dirigido contra el epítipo  $\theta$  de la configuración prefusión de la proteína F, con constantes de disociación  $KD = 0,12$  nM y  $KD = 1,22$  nM para las cepas del subtipo A y B del VSR, respectivamente. Nirsevimab inhibe el paso esencial de fusión de membrana en el proceso de entrada viral, neutralizando el virus y bloqueando la fusión célula-célula.

Es 50 veces más potente que el palivizumab y con una sola inyección mantiene niveles protectores, al menos, durante 150 días, es decir que brindaría protección durante toda la temporada del VSR.

Nirsevimab se presenta en dos formatos: jeringa precargada con 50 mg en 0,5 mL (100 mg/mL) y jeringa precargada con 100 mg en 1 mL (100 mg/mL). Debe conservarse en heladera (entre 2 °C y 8 °C). Sin congelar, ni agitar y evitar la exposición al calor directo. Debe mantenerse la jeringa precargada en su embalaje exterior para protegerla de la luz. Puede mantenerse a temperatura ambiente 20-25° hasta por 8 horas.

La dosis recomendada es una dosis única de 0.5ml (50 mg/0.5 ml) administrados vía intramuscular para lactantes con peso corporal inferior a 5 kg y una dosis única de 1 ml (100 mg/1 ml) administrados vía intramuscular para lactantes con peso corporal igual o superior a 5 kg.

Para los niños que siguen siendo vulnerables a complicaciones a la enfermedad grave por VSR al entrar en su segunda temporada de VSR, se aconseja la administración de 200 mg (2 x 100 mg/1 ml), dividido entre dos sitios de inyección.

La dosificación en lactantes con un peso corporal de 1,0 kg a < 1,6 kg se basa en la extrapolación, pues no se dispone de datos clínicos. Se deben considerar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del uso de Nirsevimab en lactantes de < 1 kg de peso. Se dispone de datos limitados en lactantes extremadamente prematuros (edad gestacional [EG] < 29 semanas) de menos de 8 semanas de edad.

### Eficacia clínica y efectividad

El estudio Hospitalized VSR Monoclonal Antibody Prevention (HARMONIE) es un estudio clínico de intervención multicéntrico, realizado en tres países de Europa, cuyo objetivo fue determinar la eficacia y seguridad de una sola dosis intramuscular de Nirsevimab, con datos obtenidos en un entorno de vida real durante la temporada de VSR 2022-2023. El estudio reclutó más de 8000 niños sanos  $\geq 29$  de edad gestacional ingresando o durante su primera

temporada de VSR y se llevó a cabo en 250 sitios en Francia, Alemania y el Reino Unido. Los resultados de eficacia resultaron favorables para los distintos objetivos planteados (Tabla 2).

**Tabla 2. Eficacia de Nirsevimab en mundo real (HARMONIE).**

Criterio de valoración	Nirsevimab (N=4.037)	No intervención (N=4.021)	Eficacia	Valor p
Hospitalización por IRAB VSR	11 (0.3)	60 (1.5)	83,21 % (67,77-92,04)	<0.0001
Hospitalización por IRAB VSR de mayor gravedad	5 (0.1)	19 (0.5)	75,71% (32,75-92,91)	0.0036
IRAB por cualquier causa	45 (1.1)	98 (2.4)	58,04% (39,69- 71,19)	<0.0001

La eficacia se mantuvo por lo menos durante 150 días y se presume que podría impactar sobre las IRAB por todas las causas. El Grupo Estratégico Consultivo de Expertos en Inmunización (SAGE) de la OMS ha concluido que una única dosis de Nirsevimab administrada a lactantes muestra una alta eficacia, superior al 75%, durante un periodo de 5 meses en la prevención de infecciones asociadas al VSR. Además, ha demostrado ser altamente efectiva en la prevención de infecciones graves y en la reducción de hospitalizaciones.

Nirsevimab ha demostrado ser una herramienta efectiva en la prevención de hospitalizaciones contra el VSR en diferentes contextos clínicos y geográficos (Tabla 3).

**Tabla 4. Datos de Experiencia en vida real de uso de Nirsevimab.**

País	Reducción de hospitalización por VSR	Fuente
Luxemburgo	69% (<6 meses)	Ernst C, Euro Surveill 2024; 29(4):pii=2400033
España (Cataluña)	87,6%	Coma E, et al. Arch Dis Child 2024;0:1-6
España (Galicia)	89,8%	Ares-Gómez S, et al. Lancet Infect Dis 2024
España (Valencia, Murcia, Valladolid)	84,4%	Lopez-Lacort M et al. Euro Suveill 2024; 29(6)
Francia	83%	Assad Z, et al. N Engl J Med 2024; 391:144-54
Estados Unidos	90%	Moline HL et al. Morb Mort Wkly Rep 2024;73:209-214

## Seguridad

Las tasas generales de eventos adversos fueron comparables entre Nirsevimab y placebo y la mayoría fueron de gravedad leve o moderada. La reacción adversa más frecuente fue la erupción (0,7%) que se produjo en los 14 días posteriores a la dosis. La mayoría de los casos fueron de intensidad leve a moderada. Además, se notificaron pirexia y reacciones en el lugar de la inyección en una tasa de 0,5% y 0,3% dentro de los 7 días posteriores a la dosis, respectivamente. Las reacciones en el lugar de la inyección no fueron graves.

Está contraindicado su uso en caso de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (L-histidina, hidrocloreuro de L-histidina, hidrocloreuro de L-arginina, sacarosa, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables). Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, con anticuerpos monoclonales.

Al igual que con otras inyecciones intramusculares, Nirsevimab se debe administrar con precaución en lactantes con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación. No hay datos de seguridad y eficacia disponibles en dosis repetidas. Tampoco se ha establecido la seguridad y eficacia de Nirsevimab en niños de 2 a 18 años a la fecha.

## Administración simultánea con otras vacunas

Dado que Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal, no se espera que una inmunización pasiva específica del VSR interfiera en la respuesta inmunitaria activa de las vacunas co-administradas. La experiencia en la coadministración con vacunas es limitada. En ensayos clínicos, cuando Nirsevimab se administró con vacunas infantiles habituales, el perfil de seguridad y reactogenicidad del régimen coadministrado fue similar al de las vacunas infantiles administradas de forma aislada.

## Aspectos regulatorios

El Nirsevimab fue aprobado su uso para la prevención de la infección del tracto respiratorio inferior en recién nacidos y lactantes durante su primera temporada de VSR y en niños de hasta 24 meses de edad que permanecen vulnerables a la enfermedad grave durante su segunda temporada. A la fecha fue aprobado por las siguientes entidades regulatorias (Tabla 4):

**Tabla 4. Aprobación de uso de Nirsevimab en el mundo**

PAÍS	ENTIDAD REGULATORIA	FECHA DE APROBACIÓN
Argentina	ANMAT (DI-2023-6971)	30 de noviembre 2023 (*)
Unión Europea	EMA	31 octubre 2023
Reino Unido	MHRA	7 noviembre 2023
EEUU	FDA	17 >Julio 2023

(\*) Aún no disponible para su comercialización en Argentina

## Recomendaciones en otros países

ESTADOS UNIDOS: AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS - AAP (FEBRERO 2024)

- Recién nacidos menores de 8 meses:
  - Que nacen durante o entrando en su primera temporada de VSR y cuya gestante no se aplicó la vacuna de VSRpreF,
  - Que nacen antes de los 14 días de aplicada la vacuna,
  - Que nacen de gestantes con respuesta inmune incierta (inmunocomprometidas, VIH, etc.)
  - Lactantes con riesgo de pérdida de anticuerpos maternos (circulación extracorpórea), o con mayor riesgo de complicaciones por VSR (cardiopatías congénitas significativas, oxígeno requerido al alta hospitalaria de UTI).
- Lactantes y niños de 8 a 19 meses de edad con patologías de riesgo de enfermedad severa por VSR, que ingresan a su segunda temporada de VSR, independientemente del estado de vacunación materna:
  - cardiopatías congénitas, enfermedad pulmonar crónica, inmunocompromiso severo, fibrosis quística con manifestaciones severas, requerimiento de terapia corticoidea crónica, diuréticos u oxígeno suplementario en los 6 meses previos.

CANADA: NACI (NATIONAL ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION)

Protección directa a todos los lactantes en su primera temporada de VSR y a niños vulnerables a enfermedad severa en su segunda temporada (niños hasta los 2 años de edad vulnerables a enfermedad severa por VSR: enfermedad pulmonar crónica por prematuridad, cardiopatía congénita significativa, inmunocomprometidos, síndrome de Down, fibrosis quística, enfermedad neuromuscular, anomalías de las vías aéreas).

ESPAÑA: ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA - AEP

Se recomienda la administración rutinariamente de Nirsevimab a todos los recién nacidos menores de seis meses nacidos en la estación de VSR o que tengan menos de seis meses cuando entran en la estación invernal, para reducir la carga de enfermedad y la hospitalización por bronquiolitis. A su vez, la administración anual a los niños menores de dos años con enfermedades subyacentes que aumenten el riesgo de infección grave por VSR.

CHILE: COMITÉ ASESOR EN VACUNAS Y ESTRATEGIAS DE INMUNIZACIÓN -CAVEI

Indicación universal en recién nacidos y lactantes en su primera temporada de circulación de VSR y en la segunda temporada para grupos de riesgo. Se administra junto con las vacunas del calendario. La Cobertura de la Campaña VSR 2024 en Chile fue de 88,6% en lactantes y del 98% en recién nacidos. En la Semana Epidemiológica 23 informan una reducción de las hospitalizaciones por causa respiratoria en menores de 1 año de 87,8%.

# Propuesta Integral de Inmunización contra VSR

Es fundamental que los pediatras tengan en cuenta las siguientes consideraciones:

1. Implementación de recomendaciones generales de prevención de infecciones respiratorias:
  - a. Promover la lactancia materna.
  - b. Explicar la importancia de la higiene de manos
  - c. Evitar la contaminación ambiental con humo
  - d. Realizar los controles pediátricos periódicos
2. La Sociedad Argentina de Pediatría apoya la estrategia de prevención de VSR a través de la vacunación materna contra VSR, incluida en el Calendario Nacional de Inmunizaciones en forma obligatoria y gratuita para prevenir morbi-mortalidad por VSR en lactantes menores de 6 meses.
3. Se considera que la estrategia de vacunación materna debe integrarse con la recomendación de uso de anticuerpos monoclonales de larga duración para cubrir a las personas no alcanzadas:
  - Lactantes menores de 6 meses de edad, durante la temporada de circulación de VSR:
    - Nacidos pretérminos menores a 32 semanas de gestación.
    - Hijos de madres que no recibieron vacunación materna
    - Hijos de madres en los que el nacimiento se produjo sin que hayan transcurrido 14 días desde la vacunación.
    - Hijos de madres con respuesta inmune inadecuada a la vacunación por VSR (ej.: inmunocompromiso materno)
  - Niños y niñas hasta los 2 años de edad que continúan siendo vulnerables a la enfermedad grave por VSR durante su segunda temporada de circulación del VSR con:
    - Cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa
    - Enfermedad pulmonar crónica
    - Inmunocompromiso (incluye tratamiento con corticoides a altas dosis por un periodo mayor a 14 días)
    - Síndrome de Down
    - Fibrosis quística
    - Enfermedad Neuromuscular
    - Anomalías de las vías aéreas.
4. Es importante definir el comienzo de la vacunación según los datos epidemiológicos, siendo altamente probable que la próxima temporada la estrategia deba comenzar el 1 de enero del 2025.
5. Se requiere una vigilancia epidemiológica y genómica de calidad, siendo necesario estudios de impacto para evaluar la estrategia de inmunización materna.
6. Es fundamental promover una vigilancia oportuna detectando las señales de seguridad y notificando los eventos adversos hallados.
7. Estas recomendaciones son dinámicas y podrán ser modificadas según la nueva evidencia disponible y la situación epidemiológica.

**El pediatra como médico de la familia, es una figura clave para lograr el cumplimiento del Calendario de vacunación y recuperar esquemas, evitando así, oportunidades perdidas.**

## Bibliografía

1. American Academy of Pediatrics. Recommendations for the Prevention of VSR Disease in Infants and Children February 21, 2024.
2. American Academy of Pediatrics. Diagnosis and Management of Bronchiolitis Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Organizational Principles to Guide and Define the Child Health Care System and/or Improve the Health of All Children Downloaded from <http://pediatrics.aappublications.org/>
3. American Academy of Pediatrics. Respiratory Syncytial Virus. En: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (eds). Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021. pp. 629-36.
4. Ares-Gómez S, Narmeen M, Santiago-Perez MI et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with Nirsevimab in infants against hospitalization for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population – based longitudinal study- Lancet Infect Dis. 2024 Aug;24(8):817-828.
5. Asociación Española de Pediatría. Manual de Inmunizaciones en línea de AEP: Virus Respiratorio Sincitial : Sección IV –Cap 43 <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-43>
6. Bardach A, Rey-Ares L, Cafferata ML, Cormick G, Romano M, Ruvinsky S, Savy V. Systematic review and meta-analysis of respiratory syncytial virus infection epidemiology in Latin America
7. Baumeister E, Duque J, Varela T, et al. Timing of respiratory syncytial virus and influenza epidemic activity in five regions of Argentina, 2007-2016. Influenza Other Respi Viruses. 2019; 13: 10–17.
8. Canadian Immunization Guidelines: Respiratory Syncytial Virus –may 17, 2024 <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci.html>
9. Carvalho T. mRNA vaccine effective against VSR respiratory disease. Nature Medicine explores the latest translational and clinical research news, with Moderna's clinical trial of a vaccine against respiratory syncytial virus in older adults. Nat Med 2023; 29:755-6.
10. CAV-AEP, 24 de Julio de 2024. Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de uso de nirsevimab contra el VSR en la temporada 2024-2025.
11. Dietz E, Pritchard E, Pouwels K et al. SARS-CoV-2, influenza A/B and respiratory syncytial virus positivity and association with influenza-like illness and self-reported symptoms, over the 2022/23 winter season in the UK: a longitudinal surveillance cohort. BMC Medicine 2024;22 (1): 143.
12. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Ministerio de Salud de la Nación. Lineamientos Técnicos de Vacunación | Virus sincitial respiratorio en personas gestantes. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/lineamientos-tecnicos-de-vacunacion-virus-sincitial-respiratorio-en-personas-gestantes>
13. Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud de la Nación. Guía operativa 2024. Vigilancia centinela de infección respiratoria aguda grave (IRAG). Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/guia-uc-irag-vff.pdf>
14. Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud de la Nación. Unidades de Monitoreo de SARS COV-2 y OVR Normativa de vigilancia e Instructivo de Notificación al SNVS 2.0. Disponible en: [https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-04/Instructivo\\_UMAs\\_19\\_04\\_22.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-04/Instructivo_UMAs_19_04_22.pdf)
15. Drysdale S. A Phase 3 randomized open-label study of nirsevimab (versus no intervention) in preventing hospitalizations due to respiratory syncytial virus (VSR) in infants (HARMONIE) [Oral presentation]. ESPID 2023: Lisbon, Portugal.
16. European Medicine Agency. Beyfortus (Nirsevimab). Consultado el 21/05/2023. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus>
17. FDA. Advisory Committee Meeting June 8, 2023: Meeting of the Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting Announcement. Disponible en: <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/june-8-2023-meeting-antimicrobial-drugs-advisory-committee-meeting-announcement-06082023>
18. Francisco L, Cruz-Cañete M, Pérez C, Couceiro JA, Otheo E, Launes C, Rodrigo C, et al. Nirsevimab para la prevención de la enfermedad por virus respiratorio sincitial en niños.

- Posicionamiento de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. *Anales de Pediatría* 2023; 99(4), 257-263.
19. Gentile A, Lucion MF, Juárez MV, Castellano V, et al. Virus sincicial respiratorio en niños nacidos prematuros: 19 años de vigilancia epidemiológica activa en un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):386-92.
  20. Gentile A, Lucion MF, Juárez MV, et al. Burden of Respiratory Syncytial Virus Disease and Mortality Risk Factors in Argentina: 18 Years of Active Surveillance in a Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38:589-94.
  21. Graham B. Vaccine development for respiratory syncytial virus. *Curr Opin Virol* 2017; 23: 107-12.
  22. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, et al. Single-dose nirsevimab for prevention of VSR in preterm infants. *N Engl J Med* 2020;383(5):415-25.
  23. Hammitt L, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi S, et al. Nirsevimab for prevention of VSR in healthy late-preterm and term infants. *New Engl J Med* 2022; 386:837-46.
  24. Harcourt J, Álvarez R, Jones LP, et al. Respiratory syncytial virus G protein and G protein CX3C motif adversely affect CX3CR1+ T cell responses. *J Immuno* 2006; 176:1600-8.
  25. Jewett C. F.D.A. Panel Recommends R.S.V. Vaccine to Protect Young Infants. A committee of experts voted in favor of a new shot administered to pregnant women, one in a series of new ways to arm the very young against a life-threatening virus. *The New York Times*, 18 de mayo de 2023.
  26. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Respiratory syncytial virus (VSR) immunisation programme: JCVI advice, 7 June 2023 [Internet]. 2023 [citado 18 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/VSR-immunisation-programme-jcvi-13-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-VSR-immunisation-programme-jcviadvice-7-june-2023>
  27. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent VSR Illness in Infants. *N Engl J Med* 2023; 388(16):1451-64.
  28. Kumar P, et al. Etiology of Acute Respiratory Infections in Infants: A Prospective Birth Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:25-30.
  29. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, Madhi SA 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 May 28;399(10340):2047-2064.
  30. Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet* 2016;388:3027-35.
  31. López-Lacort M, Muñoz- Quiles C, Mira-Iglesias A y col. Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in infants, Spain, October 2023 to January 2024. *Euro Surveill*.2024; 29(6).
  32. Martín-Torres F, Rusch S, Huntjens D, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Effects of Multiple Doses of the Respiratory Syncytial Virus (VSR) Fusion Protein Inhibitor, JNJ-53718678, in Infants Hospitalized with VSR Infection: A Randomized Phase 1b Study. *Clin Infect Dis* 2020;71(10):e594-e603. doi:10.1093/cid/ciaa283
  33. Ministerio de Salud de Chile. Subsecretaría de Salud Pública. División de Prevención y Control de Enfermedades. Departamento de Inmunizaciones. 23 de abril de 2024.
  34. Ministerio de Salud de la Nación. Aplicación de Palivizumab para la prevención de IRA en población vulnerable. Propósitos, nuevos criterios de inclusión y recomendaciones para su administración 2017. [Consultado: 30 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/aplicacion-de-palvizumab-para-la-prevencion-de-irab-en-poblacion-vulnerable>
  35. Ministerio de Salud de la Nación. Boletín integrado de vigilancia N656 SE22 2023. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-epidemiologico-nacional-656-se-22>
  36. Modjarrad K, Giersing B, Kaslow DC, et al. WHO consultation on Respiratory Syncytial Virus Vaccine Development Report from a World Health Organization Meeting held on 23-24 March 2015. *Vaccine* 2015; 34(2):190-7.
  37. Moreno C, Bardach A, Palermo MC, Sandoval MM, Baumeister E, Ruvinsky S, et al. Economic burden of respiratory syncytial virus disease in Latin America: A systematic review *Hum Vaccin Immunother*. 2024; 20(1): 2381298

38. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Núñez B, et al. Nirsevimab for Prevention of VSR in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med* 2023;388(16):1533-4.
39. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:1545-55.
40. Openshaw PJM, Chiu C, Culley FJ, Johansson C. Protective and Harmful Immunity to VSR Infection. *Annu Rev Immunol* 2017;35:501-32.
41. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Influenza, virus respiratorio sincitial y SARS-CoV-2. 6 de junio de 2023, Washington, D.C.: OPS/OMS; 2023. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-influenza-virus-respiratorio-sincitial-sars-cov-2-6-junio-2023>
42. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al.; AReSVi-006 Study Group. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023; 388(7):595-608. doi: 10.1056/NEJMoa2209604. PMID: 36791160.
43. PATH. VSR Vaccine and mAb Snapshot. Última actualización: 02 de junio de 2023. Disponible en: <https://www.path.org/resources/VSR-vaccine-and-mab-snapshot/>
44. Polack FP, Teng MN, Collins PL, et al. A role for immune complexes in enhanced respiratory syncytial virus disease. *J Exp Med* 2002;196:859-65.
45. Reis J, Shaman J. Simulation of four respiratory viruses and inference of epidemiological parameters. *Infect Dis Model* 2018; 3: 23-34.
46. Robinson E, Smyth RL. Preventing respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants. *BMJ* 2023; 381:1023.
47. SAGE: Meeting of Strategic Advisory Group of Experts -March 2024 : WER N 22, 2024,99:285-306. <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization>
48. Scheltema NM, Gentile A, Lucion F, et al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (VSR GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Health* 2017; 5 (10):e984-e91.
49. Schnirring L. FDA approves Pfizer's VSR vaccine for older adults. FDA approves Pfizer's VSR vaccine for older adults. June 1, 2023. DOI: <https://www.cidrap.umn.edu/respiratory-syncytial-virus-VSR/fda-approves-pfizers-VSR-vaccine-older-adults>
50. Shang Z, Tan S, Ma D. Respiratory syncytial virus: from pathogenesis to potential therapeutic strategies. *Int J Biol Sci.* 2021 Sep 27;17(14):4073-4091.
51. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, 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.
52. Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, Atanasova V, Bosheva M, Cabañas 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 Mar;7(3):180-189.
53. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité de Neumonología, Comité de Infectología, Comité de Medicina Interna Pediátrica, Comité de Pediatría Ambulatoria y Colaboradores. Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Actualización 2021. *Arch Argent Pediatr* 2021; 119(4):S171-S197. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/2021/v119n4a38s>
54. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE). Rol de nirsevimab en la prevención de la infección por el Virus Sincitial Respiratorio en Pediatría. 01 de Julio de 2024.
55. Son M, Riley L, Staniczenko AP, Cron J, Yen S, Thomas C, et al. Non adjuvanted Bivalent Respiratory Syncytial Virus Vaccination and Perinatal Outcomes. Observational Study *JAMA Netw Open* 2024 Jul 1;7(7):e2419268. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.19268.
56. Tripp RA, Jones LP, Haynes LM, et al. CX3C chemokine. mimicry by respiratory syncytial virus G glycoprotein. *Nat Immunol* 2001; 2:732-8.
57. UK: Joint Committee on Vaccination and Immunization: Respiratory syncytial virus(VSR) immunization programme for infants and older adults : JCVI full statement-june 8 2023-update sep 11,2023.
58. Valero M. 'A good day': FDA approves world's first VSR vaccine. *Nature* 2023; 617(7960):234-5.

59. Viegas M, Barrero PR, Maffey AF, Mistchenko AS. Respiratory viruses seasonality in children under five years of age in Buenos Aires, Argentina: a five-year analysis. *J Infect* 2004; 49(3):222-8.
60. Walsh EE, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent VSR Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023; 388:1465-77.
61. 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