

Consenso de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP): prevención de la infección por virus sincitial respiratorio en México, 2024

Consensus of the Mexican Association of Paediatric Infectious Diseases:
prevention of respiratory syncytial virus infection in Mexico, 2024

Federico Javier Ortiz Ibarra,¹ Napoleón González Saldaña,² Eduardo Arias de la Garza,³
José Iván Castillo Bejarano,⁴ Iván Felipe Gutiérrez Tobar,⁵ Almudena Laris González,⁶ Ma Victoria Lima Rangel,⁷
Lucila Martínez Medina,⁸ Sarbelio Moreno Espinosa,⁹ Uciel Ochoa Pérez,¹⁰ Javier Ordoñez Ortega,¹¹
Brandon Ortiz Casas,¹² Oswaldo Revelo Castro,¹³ Oscar Tamez Rivera,¹⁴ Gilberto Tena Alavez,¹⁵
Mirella Vázquez Rivera,¹⁶ Mónica Villa Guillen,¹⁷ Francisco Otero Mendoza¹⁸

¹ Coordinador Académico de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP). México.

² Coordinador Académico Emérito de la AMIP. México.

³ Pediatra infectólogo, adscrito al Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría (INP). México.

⁴ Profesor adjunto, Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González». Monterrey, Nuevo León, México.

⁵ Pediatra infectólogo, Clínica Infantil Santa María del Lago. Santa Fe de Bogotá, Colombia.

⁶ Pediatra infectóloga, adscrita al Servicio de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez. México.

⁷ Pediatra neonatólogo, investigador SNI II, Departamento de Neonatología, Hospital Central «Dr. Ignacio Morones Prieto». San Luis Potosí, SLP, México.

⁸ Pediatra infectóloga, Grupo Médico Humanitas. Aguascalientes, Aguascalientes, México.

⁹ Pediatra infectólogo, Hospital Médica Sur. México.

¹⁰ Pediatra infectólogo, Jefe del Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, UASLP. San Luis Potosí. SLP, México.

¹¹ Pediatra infectólogo, adscrito al Departamento de Infectología, INP, México

¹² MSc in Nanomedicine, profesor del Tecnológico de Monterrey, Campus Ciudad de México. México.

¹³ Pediatra neonatólogo, profesor de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador. Expresidente de la Asociación Latinoamericana de Pediatría (ALAPE). San Salvador, El Salvador.

¹⁴ Pediatra infectólogo, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey. Monterrey, Nuevo León, México.

¹⁵ Ginecoobstetra, Presidente del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia AC (COMEGO). México.

¹⁶ Pediatra infectóloga, SECISS, Facultad de Medicina, UNAM. México.

¹⁷ Pediatra neonatólogo, Presidenta de la Federación Nacional de Neonatología de México, AC. México.

¹⁸ Presidente de la AMIP. México.

RESUMEN

Introducción: las infecciones causadas por el virus sincitial respiratorio (VSR) están consideradas dentro de las principales causas de morbimortalidad en niños menores de dos años, así como de adultos mayores de 65 años. El objetivo del presente consenso es analizar, discutir y generar recomendaciones, sobre el beneficio e impacto de la inmunoprofilaxis sobre la carga de la enfermedad respiratoria por el VSR en México y América Latina. **Material y métodos:** mediante el modelo de consenso académico,

ABSTRACT

Introduction: Respiratory Syncytial Virus (RSV) infections are among the leading causes of morbidity and mortality in children under two years of age and adults over 65. Therefore, this consensus aims to analyze, discuss, and provide recommendations on the benefits and impact of immunoprophylaxis in reducing the burden of RSV-related respiratory diseases in Mexico and Latin America. **Material and methods:** using the academic consensus model, we compiled and critically reviewed the available scientific

Citar como: Ortiz IFJ, González SN, Arias GE, Castillo BJI, Gutiérrez TIF, Laris GA et al. Consenso de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP): prevención de la infección por virus sincitial respiratorio en México, 2024. Rev Latin Infect Pediatr. 2024; 37 (s1): s6-s28. <https://dx.doi.org/10.35366/118344>

Recibido: 06-10-2024. Aceptado: 20-10-2024.



se recopiló y analizó la bibliografía científica disponible de los temas considerados de actualidad o controversiales. Se siguió la recomendación de la *Guía lineamientos para la elaboración de consensos* y las recomendaciones y criterios útiles para la lectura crítica de los artículos seleccionados de la iniciativa europea AGREE, las recomendaciones generadas son presentadas bajo la escala GRADE. Se integraron equipos mixtos y representativos en los que participaron pediatras neonatólogos, ginecoobstetras, y pediatras infectólogos agremiados a la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP). Los estudios y manuscritos utilizados para esta revisión fueron seleccionados usando las palabras clave: «respiratory syncytial virus», «vaccine», «monoclonal antibodies», «epidemiology», «safety and efficacy in vaccine», «compliance vaccine», entre otras. Se utilizaron los motores de búsqueda PubMed, Google Scholar, EMBASE, Cochrane, así como el apoyo de bibliotecas virtuales de las Universidades de Oxford, Harvard y Tecnológico de Monterrey. Se seleccionaron artículos dando prioridad aquéllos publicados de enero de 2019 a agosto de 2024; se incluyeron reportes más antiguos para marco de referencia, o por ser la información más sólida disponible. Se trabajó en una reunión presencial y dos virtuales, además de revisión de los textos generados por tres revisores externos al grupo de consenso. **Resultados:** se planteó un total de once temas relevantes o controvertidos, a los que se les realizó un análisis crítico de acuerdo con la evidencia encontrada y los resultados de la revisión de los artículos seleccionados fueron presentados con su nivel de recomendación de acuerdo con el sistema GRADE.

Palabras clave: virus sincitial respiratorio, vacunas, anticuerpos monoclonales contra VSR.

Abreviaturas:

AAP = Academia Americana de Pediatría.
AGREE = *Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation* (Evaluación de las Directrices para la Investigación y la Evaluación).
AMIP = Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica.
EA = eventos adversos.
EC = estudio clínico.
GRADE = *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation* (Calificación de las Recomendaciones de Evaluación, Desarrollo y Valoración).
IC95% = intervalo de confianza de 95%.
IRA = infección respiratoria aguda grave.
IVRB = infección de vías respiratorias bajas.
mAB = anticuerpos monoclonales (*monoclonal antibody*).
OMS = Organización Mundial de la Salud.
preF = prefusión.
SDG = semanas de gestación.
VSR = virus sincitial respiratorio.

INTRODUCCIÓN

El virus sincitial respiratorio (VSR) es considerado como el principal agente causal de infecciones respiratorias a nivel mundial, siendo responsable de alrededor de 33 millones de nuevos episodios de infección respiratoria aguda (IRA) grave en niños menores de cinco años, lo que resultan en 3.6 millones de hospitalizaciones por año. Se estima

*literature on current and controversial topics related to RSV. We adhered to the guidelines set forth in (outlined in?) the «Guidelines for the Development of Consensus» and the European AGREE initiative, focusing on critical reading and evaluation criteria. The recommendations generated are presented according to the GRADE scale. The consensus involved multidisciplinary teams comprising neonatologists, obstetricians, and pediatric infectious disease specialists affiliated with the Mexican Association of Pediatric Infectology (AMIP). The studies and manuscripts reviewed were selected based on keywords such as «respiratory syncytial virus», «vaccine», «monoclonal antibodies», «epidemiology», «vaccine safety and efficacy», and «vaccine compliance», utilizing databases including PubMed, Google Scholar, EMBASE, Cochrane, and virtual libraries from Oxford, Harvard, and Tecnológico de Monterrey. Priority was given to articles published between January 2019 and August 2024, with older references included for context or when they represented the most robust information available. The consensus process involved one in-person meeting, two virtual sessions, and (an?) external review by three independent experts. **Results:** eleven relevant and/or controversial topics were identified and critically analyzed according to the evidence found. The results of the critical review of the selected articles were presented with their corresponding GRADE recommendation level.*

Keywords: respiratory syncytial virus, vaccine, monoclonal antibodies RSV.

que 5% de los casos de VSR progresan a infección respiratoria baja, 0.4% requieren hospitalización y 0.02% ingresan a la unidad de cuidado intensivo. Es considerado la segunda causa de muerte infantil después del periodo neonatal, 97% de estas muertes ocurren en países de ingresos medios a bajos,¹ con cifras que se estiman en más de 100,000 muertes anuales, lo que representa una importante carga sanitaria a nivel mundial.^{2,3}

Este virus es el responsable de 70% de todos los cuadros de bronquiolitis y 25% de las neumonías en lactantes menores de un año.^{4,5} Habitualmente se asocia a cuadros respiratorios de leves a moderados, pero en neonatos y lactantes puede ocasionar bronquiolitis y neumonías que ponen en peligro la vida y originan elevadas tasas de hospitalización, con sus consecuentes costos y secuelas a largo plazo, como la hiperreactividad bronquial residual, que disminuye la calidad de vida del individuo.⁶⁻⁸

Los grupos de mayor riesgo lo constituyen los recién nacidos prematuros y los portadores de trastornos respiratorios crónicos como displasia broncopulmonar y cardiopatías congénitas. Siendo el grupo de seis semanas o menos el que puede presentar el mayor impacto de la enfermedad.^{9,10}

Si bien los niños se ven más afectados por este virus, las reinfecciones pueden ocurrir a lo largo de la vida, y representa una de las principales causas de enfermedad respiratoria grave en el adulto mayor.^{11,12}

Los picos de circulación de VSR se alcanzan principalmente durante los meses de otoño e invierno; la distribución estacional difiere en el hemisferio norte, donde la mayoría de los casos ocurren entre octubre a marzo y en el hemisferio sur donde el predominio se da entre los meses de abril y septiembre.¹³ Los datos del hemisferio norte se registraron por temporada, definida como la detección desde julio de un año determinado hasta junio del año siguiente, y los datos de los países del hemisferio sur se registraron por año calendario (de enero a diciembre de cada año); sin embargo, hubo algunas excepciones para los países ubicados dentro de las latitudes 15° N y 15° S.¹⁴

El VSR fue aislado en la década de los 50 en chimpancés con enfermedad respiratoria grave y posteriormente se detectó en niños; se ubicó en la familia *Paramixoviridae* como enfermedad respiratoria aguda. Es un virus ARN monocatenario en sentido negativo compuesto de 15,222 nucleótidos y 10 genes que codifican 11 proteínas. El VSR tiene un genoma altamente mutable ya que depende de una ARN polimerasa la cual no realiza funciones de edición y corrección. Se clasifica en dos subgrupos diferentes: VSR tipo A y VSR tipo B dependiendo de su variabilidad antigénica. Esta variabilidad genética le permite al virus escapar del sistema inmunológico y es la causa de las reinfecciones. En 2022, fue designado como especie *Orthopneumovirus hominis* dentro de la familia *Pneumoviridae*, y ubicando debajo del nivel de especie los dos subgrupos antigénicos, conocidos como subgrupo A de HRSV (HRSV-A) y el subgrupo B (HRSV-B).¹⁵

Presenta una forma de filamento envuelto en una membrana idéntica a la de las células humanas. Contiene dos proteínas principales en su superficie, la proteína G y la proteína F, las cuales son las responsables de la fusión de la membrana del virión con la célula huésped y su estructura esta conservada entre ambas cepas de VSR con menos de 10% de diversidad.¹⁶

El VSR se clasifica en dos subgrupos antigénicos y genéticos (VSR A y B) basados en la caracterización del gen de la proteína G. Los genotipos de VSR A más frecuentemente identificados fueron NA1, GA5 y GA2, y de VSR B fueron BA y SAB1. Los cambios más recientes en la circulación de genotipos incluyen la aparición, propagación global y predominio de ON1

de VSR A y el surgimiento y expansión de BA-CC, que se originó de combinación BA.¹⁴

Objetivo: el presente consenso surge como parte de los compromisos de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP) de generar y difundir el conocimiento científico entre la comunidad pediátrica mexicana y latinoamericana, conjuntando el esfuerzo de sus agremiados con el de expertos de otras instituciones, con la finalidad de establecer respuestas y recomendaciones a interrogantes y controversias de actualidad en la infectología pediátrica.

Se revisa, analiza y discute el impacto de la inmunoprofilaxis de la infección por VSR sobre la carga de la enfermedad respiratoria en México y América Latina.

METODOLOGÍA

Se utilizó el modelo de consenso académico, que consiste en el análisis y discusión de la bibliografía científica disponible y, cuando es necesario, se complementa con la opinión de expertos en el tema, en especial en los tópicos considerados controversiales o cuya evidencia bibliográfica se considera insuficiente.

Para el desarrollo del presente consenso, se siguió la recomendación de la *Guía lineamientos para la elaboración de consensos*¹⁷ y las recomendaciones y criterios útiles para la lectura crítica de los artículos seleccionados de la iniciativa europea AGREE (*Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation*)¹⁸ utilizando la tablas de síntesis GRADE modificada (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que se basa en la evaluación de la calidad de la evidencia según el tipo de diseño que soportan las recomendaciones emitidas (*Tabla 1*).^{19,20}

Para la conformación del grupo participante, se realizó invitación a especialistas del área, buscando una integración en equipos mixtos y representativos en los que participaron pediatras neonatólogas representantes de la Federación Nacional de Neonatología de México, un médico ginecoobstetra representante del Colegio Mexicano de Ginecología y Obstetricia, así como médicos pediatras e infectólogos miembros de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP) y representantes de las instituciones de salud del país; se contó con el apoyo de un *MSc in nanomedicine* y experto en el manejo de información científica médica y tres coordinadores de proyecto (*Figura 1*).

Tabla 1: GRADE modificado: grados de recomendación.^{19,20}

Grado de recomendación. Descripción	Beneficio versus riesgo y carga	Calidad metodológica que apoya la evidencia	Implicancias
1A. Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad	Los beneficios superan claramente los riesgos y cargas, o viceversa	EC sin importantes limitaciones o evidencia abrumadora de estudios observacionales	Recomendación fuerte, puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en la mayoría de circunstancias, sin reserva
1B. Recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad	Los beneficios superan claramente los riesgos y cargas, o viceversa	EC con importantes limitaciones (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, indirectos o imprecisos) o pruebas excepcionalmente fuertes a partir de estudios observacionales	Recomendación fuerte, puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en la mayoría de circunstancias, sin reserva
1C. Recomendación fuerte, evidencia de baja o muy baja calidad	Los beneficios superan claramente los riesgos y cargas, o viceversa	Estudios observacionales o series de casos	Recomendación fuerte, pero puede cambiar cuando se disponga de mayor evidencia de calidad
2A. Recomendación débil, evidencia de alta calidad	Beneficios estrechamente equilibrados con los riesgos y la carga	EC sin importantes limitaciones o evidencia abrumadora de estudios observacionales	Recomendación débil, la mejor acción puede variar, dependiendo de las circunstancias de los pacientes o de los valores de la sociedad
2B. Recomendación débil, evidencia de moderada calidad	Beneficios estrechamente equilibrados con los riesgos y la carga	EC con importantes limitaciones (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, indirectos o imprecisos) o pruebas excepcionalmente fuertes a partir de estudios observacionales	Recomendación débil, la mejor acción puede variar, dependiendo de las circunstancias de los pacientes o de los valores de la sociedad
2C. Recomendación débil, evidencia de baja o muy baja calidad	Incertidumbre en las estimaciones de beneficios, riesgos y cargas. Los beneficios, riesgos y la carga pueden estar estrechamente equilibrados	Estudios observacionales o series de casos	Recomendaciones muy débiles, otras alternativas pueden ser igualmente razonables

GRADE = *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.
EC = estudio clínico.

Para la reunión presencial, se integraron equipos mixtos y representativos de las áreas ya mencionadas; se entregó y complementó la búsqueda selectiva del material bibliográfico donde se obtuvieron los estudios y manuscritos utilizados para esta revisión. La identificación de los artículos se llevó a cabo usando las palabras clave: *Respiratory Syncytial virus, vaccine, epidemiology, safety and efficacy in vaccine, compliance vaccine*, entre otras.

Para la elección de los artículos se dio prioridad a aquellos que abarcaran el periodo de enero de 2019 a agosto del 2024, se incluyeron artículos originales y revisiones relacionadas, así como consensos y documentos de opinión realizados por expertos en el tema; se hicieron búsquedas ascendentes y descendentes usando algunas de las referencias de los artículos seleccionados, en especial, en el análisis de estudios de seguimiento a largo plazo.

Se utilizaron artículos de importancia más antiguos, para marco de referencia o por ser la información más sólida disponible sobre el tema.

Se seleccionaron artículos publicados en inglés y español en los motores de búsqueda PubMed, Google Scholar, EMBASE y Cochrane, así como de las bases bibliográficas científicas de la Escuela de Medicina de Harvard y de la Universidad de Oxford, y del Tecnológico de Monterrey.

En conjunto con el grupo de expertos participantes en la reunión presencial, se seleccionaron los aspectos relevantes o controvertidos elaborados en forma de preguntas para la integración crítica y sistemática de las recomendaciones presentadas en esta revisión, mismas que fueron revisadas en dos sesiones de trabajo virtual.

Durante la primera reunión de tipo presencial, se definió el alcance de los temas a analizar. En esta misma reunión, se establecieron las bases para la adopción y adaptación de recomendaciones de otros organismos o sociedades a incluir en las conclusiones del consenso. Se formaron mesas de trabajo con sus coordinadores y líderes de mesa.

La segunda fase se realizó a distancia entre los grupos participantes y los coordinadores del consenso; terminada la fase de revisión crítica de la literatura, con los resultados y conclusiones obtenidas por cada grupo, se seleccionaron para análisis e inclusión un total de 98 artículos científicos médicos, los coordinadores del consenso conjuntaron la información y redactaron el primer manuscrito, que posteriormente fue revisado por la totalidad del grupo. La validación del manuscrito fue llevada por dos expertos del tema, quienes efectuaron una revisión independiente; sus observaciones y



Figura 1: Grupo colaborativo. Consenso de la AMIP: prevención de la infección por virus sincitial respiratorio en México, 2024. Ciudad de México, 6 de julio de 2024.

recomendaciones formaron parte de la reformulación necesaria y se integraron al documento final. Las conclusiones y recomendaciones, con sus niveles de evidencia y grado de recomendación, se presentan en la [Tabla 1](#).

Durante la mesa de trabajo presencial se desarrollaron un total de 11 preguntas, que fueron consideradas para revisión, actualización bibliográfica y redacción sobre consenso de las posibles respuestas a las interrogantes que se consideraron importantes para el momento, en relación con la epidemiología, carga de la enfermedad y las políticas de prevención de la infección por el VSR.

Preguntas

1. ¿Cuáles son los objetivos de la inmunización contra el VSR?
2. ¿Cuál es la situación epidemiológica del VSR?
3. ¿Cuál es el impacto del VSR como causa de infección respiratoria aguda grave (IRAG)?
4. ¿Cuál es la carga económica asociada a la enfermedad por VSR?
5. ¿Cuáles son las opciones de inmunoprofilaxis disponibles para la prevención de enfermedad por VSR?
6. ¿Cuál es la evidencia disponible sobre la eficacia, efectividad y seguridad de la vacuna contra VSR en mujeres embarazadas?
7. ¿Cuál es la evidencia disponible sobre la eficacia, efectividad y seguridad de nirsevimab?
8. ¿Con base en la experiencia global a la fecha, ¿en qué población y cuándo se recomienda el uso de nirsevimab?
9. ¿Cuáles son los posibles escenarios clínicos para la inmunoprofilaxis contra VSR?
10. ¿Es posible aplicar otras vacunas de manera simultánea a la inmunoprofilaxis contra VSR?
11. ¿Cuáles son las perspectivas a futuro con respecto a la inmunoprofilaxis contra VSR?

1. ¿Cuáles son los objetivos de la inmunización contra el VSR?

Durante la tercera reunión del Comité Asesor de Desarrollo de Productos para Vacunas (PDVAC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en junio de 2016, basados en los logros evidenciados en las reuniones anteriores y los nuevos conocimientos en la biología molecular del VSR, se establecieron cuatro estrategias de intervención para implementar

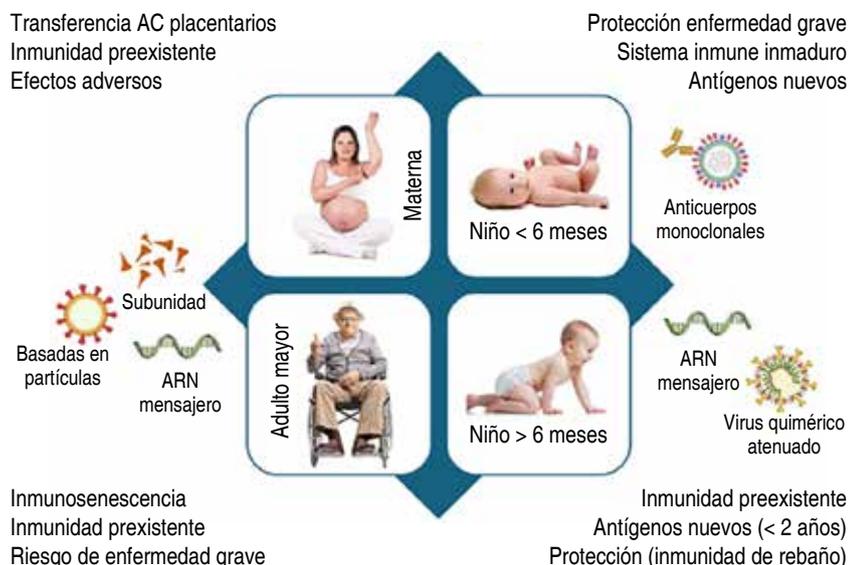


Figura 2:

Tipos de vacuna contra virus sincitial respiratorio (VSR) acorde al tipo de población.

Modificado de: Mejias A, Ramilo O. RSV Prevention within reach for older infants and toddlers: the role of active immunization. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2024; 13 (Suppl 2): S125-S130. doi: 10.1093/jpids/piae049.

y mejorar los métodos de inmunización preexistentes contra el VRS.²¹

1. Inmunización materna para permitir la transferencia pasiva de anticuerpos maternos al feto en el útero.
2. Inmunización pasiva al nacimiento o lactante temprano con un anticuerpo monoclonal de acción prolongada.
3. Inmunización pediátrica activa.
4. Vacunación de personas mayores.

Un conocimiento importante que cambió la estrategia para la formulación de vacunas contra VSR fue la descripción de la estructura de la proteína de fusión (F) y su conformación prefusión (preF), revelando nuevos sitios antigénicos altamente sensibles a neutralización.²²⁻²⁴

La proteína F inicia la entrada viral, fusionándose las membranas virales y celulares induciendo la formación de sincitios característicos. VSR F altamente conservada entre VSR A y subtipos B e induce la producción de anticuerpos neutralizantes de elevada potencia.

VSR F se desencadena de manera impredecible e irreversible replegándose desde su conformación preF a su forma postF altamente estable.

Durante su reordenamiento, la proteína postF pierde algunos de sus principales sitios antigénicos sensibles a la neutralización. Los anticuerpos que

se unen a preF son mucho más potentes para neutralizar VSR que aquellos que se unen a postF.

Estos descubrimientos científicos prepararon el escenario para vacunas basadas en estructuras y diseño de anticuerpos monoclonales (mAB, del inglés *monoclonal antibody*), todos dirigidos a preF del VSR.

A 70 años del descubrimiento del VSR, existen diferentes plataformas de vacunas, así como mAB de vida media prolongada para la prevención de la enfermedad por este patógeno en niños y adultos.²⁵

La **Figura 2**, plantea los cuatro objetivos fundamentales de la inmunización contra VSR.²⁶⁻³¹

Justificación de la inmunidad pasiva

El pico de enfermedad grave por VSR y hospitalizaciones asociadas ocurre en los primeros tres a seis meses de vida, pero, como ya se comentó, la principal vulnerabilidad se observa en el grupo de pacientes menores de tres meses de edad.

La respuesta inmune al VSR en las primeras etapas de la vida es subóptima bajo el concepto de insuficiencia inmunológica.²⁵

Otro elemento que afecta es la baja expresión de interferón en el compartimentos sistémico y mucoso, que influye en las respuestas humorales, así como la capacidad de las proteínas no estructurales (NS1 y NS2) del VSR para contrarrestar las respuestas del interferón.

Los recién nacidos de término, después de los primeros seis meses de vida, demuestran una respuesta más robusta al interferón y a los anticuerpos, similar a los de niños mayores y adultos.

Por estas razones, el mejor medio para proteger a estos pequeños en este momento crítico es mediante inmunización pasiva:

1. Por vía materna por vacunación, mediante transferencia transplacentaria de anticuerpos.
2. Directamente al lactante, administrando mAB de vida media prolongada.

Necesidad de establecer medidas preventivas contra el VSR en niños mayores de seis meses

La falta de exposición al VSR durante más de un año después del inicio de la pandemia de COVID-19 impactó en los grupos de edad pediátrica mayor,^{32,33} lo que se reflejó en el aumento en la edad media de los niños hospitalizados con infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) por VSR. Una mayor gravedad de la enfermedad en lactantes mayores de seis meses con mayor carga hospitalaria y ambulatoria en niños menores de cinco años.

En este grupo de edad (< 5 años) el VSR es la principal causa de neumonía, independientemente del nivel económico del país, pero presentando una mayor letalidad en países de ingresos bajos.

El efecto de la prevención del VRS puede impactar además en otras patologías, reduciendo la prevalencia de neumonías bacterianas secundarias, la incidencia de sibilancias recurrentes, así como el uso indiscriminado de antibióticos.

Aunque la prematurez y las comorbilidades siguen siendo los principales factores de riesgo, la mayoría de los niños hospitalizados fueron recién nacidos a término previamente sanos.^{34,35}

Existen vacunas en este grupo de edad contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b y virus influenza, pero al ser el VSR el patógeno de mayor incidencia a esta edad, es imperativo pensar en una estrategia de vacunación para cubrir a este patógeno.

Vacunación contra VSR al adulto mayor

Se desconoce en México, la verdadera prevalencia de VSR a nivel global en el adulto, porque la mayoría de la información disponible proviene de reportes en países desarrollados.^{11,36}

Estudios recientes informan que 3 a 7% de los adultos mayores sanos en Estados Unidos y Europa desarrollan infección por este virus cada año, con un estimado anual de 177,000 hospitalizaciones y 14,000 muertes.³⁷ Alrededor de 18% ingresa a la unidad de cuidados intensivos, 31% requieren de servicios de salud a domicilio al alta y 26% muere dentro del primer año después del ingreso.

En México, el diagnóstico de infección por VRS está subestimado por no ser una enfermedad de reporte obligatorio rutinario como la influenza. Se considera que la carga general de morbilidad por VRS en adultos mayores es alta, y una vacuna para proteger esta población es una necesidad médica insatisfecha.

Los cambios descritos en el conocimiento molecular han permitido la formulación y estudios con vacunas de subunidades proteicas de la glucoproteína de fusión (F) y la forma prefusión (preF) metaestable, así como la inducción de anticuerpos neutralizantes potentes contra VSR, son una realidad para la protección en este grupo etario.^{38,39}

2. ¿Cuál es la situación epidemiológica del VSR?

Históricamente la infección por virus sincitial respiratorio (VSR) ha sido el principal agente causante de infección de la vía respiratoria inferior en niños menores de cinco años y en particular los menores de dos años en quienes aproximadamente el 80% de los eventos de infecciones respiratorias bajas son por VSR. Esta no es una enfermedad respiratoria de notificación obligatoria en la mayoría de los países por lo que presenta un subregistro epidemiológico; sin embargo, se han hecho excelentes esfuerzos para estimar la incidencia de la enfermedad por VSR como los realizados por Li y colaboradores en 2019 quienes estiman, de manera global, alrededor de 33 millones de casos anuales (rango de incertidumbre [RI]: 25.4 millones-44.6 millones) de neumonía por VSR, de 3.6 millones (RI: 2.9-4.6 millones) de hospitalizaciones de las cuales el 40% son en lactantes menores de un año y de 26,300 (RI: 15,100-49,100) defunciones hospitalarias principalmente en niños menores de cinco años. La mayoría de las defunciones se reportaron en países de bajos y medianos ingresos.^{8,40}

En México, en 2017, Wong y asociados⁴¹ realizaron un estudio multicéntrico para evaluar la frecuencia de los virus respiratorios en menores de cinco años con neumonía. Este estudio incluyó 11

hospitales de diferentes regiones de la República Mexicana, enrolando 1,404 pacientes pediátricos con diagnóstico de neumonía. Se les realizó PCR por lavado nasal, siendo positiva en 81% de los casos; el virus mayormente aislado fue VSR en 23.7%, seguido de enterovirus/rinovirus en 16.6% y metapneumovirus en 5.5%

En un estudio efectuado por la Red de Investigación de Enfermedades Infecciosas Emergentes entre 2010 y 2014 evaluó el riesgo de hospitalización debido a diferentes virus respiratorios. Se analizaron 1,486 pacientes pediátricos menores de cinco años con enfermedad tipo influenza, el 72% requirió hospitalización y se realizó la toma de PCR por hisopado nasal, siendo positiva en el 82%; el virus mayormente aislado fue VSR seguido de rinovirus y virus de parainfluenza. Concluyen que la infección por VSR o metapneumovirus son las que confieren mayor riesgo de hospitalización.⁴²

La transmisión del VSR usualmente presenta un factor de temporalidad iniciando en el otoño con un pico durante el invierno y disminuyendo los casos a partir de la primavera. En los países con climas tropicales o que presenten clima invernal gran parte del año se ha observado que se reportan casos de VSR independientemente de la temporalidad.

En México la circulación del virus tiene un patrón bien definido, iniciando los casos en octubre y finalizando entre marzo o abril con un pico en noviembre-diciembre.

Se trasmite como los demás virus respiratorios a través de gotas respiratorias mayores de 5 mm y en aerosoles donde las partículas sean igual o menores a 5 mm; una vez inhaladas, infectan el epitelio respiratorio de la nasofaringe y desde este sitio ocurre una diseminación secundaria hacia las vías respiratorias bajas hasta alcanzar lo bronquiolos donde la replicación viral es más efectiva, afecta principalmente a los neumocitos tipo I y II y a las células ciliadas del árbol respiratorio.^{16,43,44}

El VSR puede presentar diversas manifestaciones clínicas, las cuales van desde un estado asintomático, un cuadro de rinofaringitis, otitis media, laringotraqueitis, neumonía e inclusive falla respiratoria aguda que requiere manejo en una unidad de cuidados intensivos.¹⁶

Las poblaciones de mayor riesgo para presentar cuadros graves por VSR son: recién nacidos, prematuros, lactantes con cardiopatías congénitas de alto flujo pulmonar, lactantes con displasia

pulmonar, enfermedad pulmonar crónica, síndrome de Down, enfermedad neuromuscular y fibrosis quística.

3. ¿Cuál es el impacto del VSR como causa de infección respiratoria aguda grave (IRAG)?

El impacto de la infección respiratoria por VSR se puede abordar desde diferentes perspectivas como la morbilidad, las hospitalizaciones y los años perdidos por discapacidad.^{44,45} Una revisión sistemática reciente reportó una incidencia de 9.0 casos por 100 niños por año (IC95%: 7-11), 1.7 hospitalizaciones por 100 niños por año (IC95%: 1.3-2.1) y un total de 0.05 defunciones por 100 niños por año (IC95%: 0.04-0.06).⁴⁶

Datos de mortalidad de un estudio multinacional de 38 países reportó que el 75.8% de las defunciones por VSR ocurren en los primeros seis meses de vida, con un promedio de 1.5 meses de edad.⁴⁷ Otro estudio realizado en África atribuyó al VSR el 2% de las causas de muerte en una población de 1,213 niños menores de cinco años, mientras que en el 5.5% de los casos fue detectado postmortem.⁴⁸ En Argentina se reportó una mortalidad por VSR de 1.7%; sin embargo, estos resultados contrastan con un estudio de la región sur de Argentina donde más de la mitad (57%) de los casos de muerte relacionada con infección respiratoria baja aguda fueron asociados al VSR.^{49,50}

En relación con las tasas de hospitalización, es importante resaltar la similitud de tasas generales al comparar países industrializados versus naciones en vías de desarrollo (6.1 versus 5.9 por 1,000 niños); sin embargo, la brecha se dispara en los menores de seis meses con 19.3 por 1,000 niños en comparación con 29.3 por 1,000 niños de países industrializados y en desarrollo, respectivamente.⁸ En Latinoamérica, de acuerdo con una revisión sistemática del 2022, la tasa oscila desde 47.5 por cada 1,000 niños en Argentina hasta 52.2 por cada 1,000 niños en Panamá.⁸ Notablemente, VSR es el agente líder en infección de tracto respiratorio inferior en toda la región con un porcentaje de positividad estacional. Es importante mencionar que la tasa real de mortalidad se puede ver incrementada ya que solo en Argentina se estima que, por cada niño fallecido en hospital por infección por el VSR, existen hasta tres casos de niños fallecidos en casa no bien documentados.

4. ¿Cuál es la carga económica asociada a la enfermedad por VSR?

Actualmente la información disponible relacionado con los costos derivados de la atención de casos con VSR es escasa y puede presentar variaciones regionales.^{51,52} El estudio BARI realizado en España reportó una media de 3,362 euros relacionados con las infecciones por VSR durante el primer año de vida, seguido de 3,252 y 3,514 euros para el segundo y tercer año de vida, respectivamente.⁵¹ El 72.9 y 74.2% de los gastos se engloban a lo relacionado con las hospitalizaciones. Dentro del estudio BARI destaca que 93% de los casos con infección por VSR recibieron atención médica primaria con un costo promedio de 270 euros.⁵¹ Otro estudio longitudinal realizado en España durante el periodo 2015 a 2018 describió un costo acumulado anual de 87.1 millones de euros destinado a la atención de pacientes menores de cinco años.⁵² Datos reportados en Italia, con una muestra de 1,378 casos de infección por VSR en niños menores de cinco años, demuestran un costo de atención hospitalaria mayor en comparación con otros padecimientos (3,605 versus 344 euros).⁵³ Los costos descritos en la región europea de la OMS son superiores a lo reportado en la región del Mediterráneo, donde Do LAH y colaboradores⁵⁴ registraron una mediana de costos de atención ambulatoria de 52 dólares (rango intercuartílico [IQR]: 32-85), en comparación con casos hospitalizados con una mediana de 165 dólares (IQR: 95-249).

Estudios de la región de las Américas reportan un costo acumulado durante los primeros seis años de vida de 574,385 dólares en pacientes prematuros de 24 a 28 semanas de gestación (SDG), seguido de 167,286 dólares en prematuros de 29 a 34 SDG y 114,479 dólares para el rango de 35 a 36 SDG. En el caso de recién nacidos a término, el costo acumulado fue de 28,950 dólares.⁵⁵ Estos costos acumulados contemplan los derivados de las complicaciones con el virus. Un estudio realizado en México reportó un costo total de atenciones ambulatorias de 230 dólares en comparación con 8,313.20 dólares para pacientes hospitalizados.⁵⁶ Estos datos son similares a los reportados por Comas García A y colaboradores en infecciones asociadas a la atención de la salud por VSR en la unidad de terapia intensiva neonatal con un costo promedio de 3,587.20 dólares.⁵⁷ En relación con la carga económica derivada de la atención en unidades de terapia intensiva, México es el de mayor costo con un promedio de 3,815.56 dólares,

mientras que China fue el de menor costo total con un promedio de 1,068.26 dólares de acuerdo con una revisión sistemática reciente.⁵⁸

La carga económica de la atención de casos con VSR se puede analizar desde la prospección de ahorro asociado al inicio de las campañas de vacunación. Un estudio multicéntrico, multinacional que abordó el impacto de las estrategias de prevención en niños menores de cinco años, proyectó un ahorro de 186 millones de dólares con la implementación de un programa de vacunación contra VSR durante el embarazo.⁵⁹ La revisión sistemática de Moreno y asociados evalúa el impacto económico del VSR en América Latina y el Caribe en relación con la utilización de recursos de atención médica y los costos asociados. Mostró que los costos totales directos por paciente variaron ampliamente de \$563 a \$19,076. Encontró que los costos directos son, en promedio, 98% más altos que los costos indirectos. Brasil informó un costo total por paciente más alto que Colombia, El Salvador, México, Panamá y Puerto Rico; mientras que para los costos indirectos por paciente, El Salvador y Panamá tuvieron costos más altos que Brasil, Colombia y México, concluyendo que es esencial realizar estudios económicos de salud más rigurosos para comprender mejor esta carga y promover una atención sanitaria eficaz mediante un proceso de toma de decisiones informado.⁶⁰

5. ¿Cuáles son las opciones de inmunoprofilaxis disponibles para la prevención de enfermedad por VSR?

Estas opciones pueden dividirse en dos grupos, los anticuerpos monoclonales y las nuevas vacunas para la protección contra el VSR.

Palivizumab

Este es el primer anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1), que reconoce el epítipo del sitio antigénico II de la proteína F del VSR y, cuando se une a éste, bloquea la fusión del virus a la membrana celular, lo que evita la replicación y la transcripción del VSR. Posee una vida media de 18 a 27 días, por lo que las dosis se aplican mensualmente durante la estación de alta prevalencia.⁶¹

Los anticuerpos monoclonales son glucoproteínas especializadas que forman parte del sistema inmune, producidas por las células B y que tienen la capacidad de reconocer antígenos específicos. Se descubrieron en

la primera mitad de los años setenta por Milstein y Kohler en el laboratorio de biología molecular de Cambridge. Su trascendencia ha sido enorme en el ámbito clínico y biotecnológico y han probado ser de gran utilidad en el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas, inmunológicas y neoplásicas.⁶²

Los anticuerpos monoclonales han evolucionado drásticamente desde su creación; los agentes iniciales eran de origen murino y esto planteaba el problema de inmunogenicidad y potencial anafilaxia con la exposición repetida. A medida que la investigación en inmunología, biología molecular y bioquímica siguió avanzando, fue posible crear anticuerpos monoclonales quiméricos, humanizados y totalmente humanos. Los anticuerpos murinos derivados completamente de ratones se nombran utilizando el sufijo «mab» al final del nombre genérico. Los anticuerpos quiméricos compuestos por regiones constantes humanas y regiones variables de ratón se nombran utilizando el sufijo «ximab». Los anticuerpos humanizados tienen una mayoría de secuencia humana, con solo una pequeña porción de secuencia de ratón en las regiones determinantes de complementariedad; estos anticuerpos humanizados se nombran utilizando el sufijo «zumab» al genérico, por ejemplo, «palivizumab».

Los anticuerpos totalmente humanos se derivan en su totalidad de secuencias humanas, tanto en las regiones constantes como variables, y se nombran utilizando el sufijo «umab».⁶³

Eficacia y seguridad del palivizumab

La eficacia y seguridad de palivizumab para la prevención de la infección por VSR en poblaciones pediátricas de alto riesgo se estableció a través de ensayos clínicos controlados y aleatorizados con placebo desde su aprobación en 1998.

El estudio inicial IMPact-RSV fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que participaron 139 centros de Estados Unidos, el Reino Unido y Canadá; en él se demostró su eficacia en la reducción de hospitalizaciones por VRS de 55% en comparación con el grupo placebo.⁶⁴ Un segundo estudio que incluyó a niños con cardiopatía congénita demostró una reducción en la hospitalización de 45%.⁶⁵ A lo largo del tiempo, con el uso de palivizumab, se ha demostrado con distintos niveles de evidencia, en ensayos clínicos controlados, estudios de cohorte y casos y controles, que su uso en recién nacidos prematuros extremos con comorbilidades, disminuye significativamente

la prevalencia de infección por VSR de 108 a 136 menos infecciones por 1,000 pacientes (*odds ratio* [OR]: 0.32, IC95%: 0.22-0.47), las tasas de hospitalización en lactantes prematuros mostraron una disminución hasta de 78% y en los prematuros con displasia broncopulmonar de hasta 39 a 45%; en los diferentes estudios en prematuros con cardiopatía grave y enfermedad pulmonar crónica, se reportó una disminución de la tasa de hospitalización de 48% en los años 1999 a 2008.^{66,67} También se documentó una disminución de ingreso a una unidad de cuidados intensivos (OR: 0.50, IC95%: 0.09-0.59), y uso de oxígeno suplementario (OR: 0.18, IC95%: 0.09-0.37).⁶⁷ Los estudios reportan que no se observaron diferencias significativas en los eventos adversos entre los pacientes que recibieron palivizumab y los que recibieron placebo, el 0.3% de los pacientes que recibieron palivizumab suspendieron la aplicación por la presencia de efectos adversos, entre los cuales, el más frecuente es la presencia de eritema leve y transitorio, fiebre, así como elevación leve de la aspartato aminotransferasa (3.6%) y alanina aminotransferasa (2.3%). En general, la evidencia mostró que palivizumab era seguro y bien tolerado.⁶⁸

¿Recomendaciones internacionales para el uso de palivizumab?

Las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (AAP) que a continuación se señalan para el uso de la profilaxis con palivizumab contra el VSR se publicaron por primera vez en 1998 y se han actualizado periódicamente. Desde la última publicación en 2014,⁶⁹ se han realizado revisiones de la literatura por el Comité de Enfermedades Infecciosas que respaldan las indicaciones de la AAP de 2014⁷⁰ y las proporcionadas en el *Red Book* (2024-2027)⁷¹ y consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) 2024:⁷²

1. Pacientes pretérminos menores de 29 semanas de gestación (sin otra patología) y que tienen menos de un año al inicio de la estación de circulación del VSR.
2. No está recomendado en el segundo año de vida en este grupo. (*Grado de recomendación 1A*).
3. Paciente pretérmino que nace antes de las 32 semanas de gestación con enfermedad crónica pulmonar (definida como aquellos niños que requieren soporte de oxígeno con un requerimiento > 21% en los primeros 28 días). En estos

pacientes también se recomienda el uso de palivizumab durante la segunda estación del VSR si aún requieren oxígeno suplementario, diuréticos y uso prolongado de corticoesteroides. (*Grado de recomendación 1A*).

- Pacientes con enfermedades pulmonares o neuromusculares en el primer año de vida. (*Grado de recomendación 1A*).
- Pacientes con inmunosupresión severa en los primeros 24 meses de vida. (*Grado de recomendación 1A*).
- Pacientes con enfermedad cardíaca crónica con repercusión hemodinámica durante el primer año de vida se aconseja considerarlo. (*Grado de recomendación 1A*).

¿Se recomienda el uso de palivizumab en pacientes hospitalizados por VSR y con otras patologías?

- No se recomienda en niños hospitalizados por VSR y debe discontinuarse en aquellos que lo

estén usando. Tampoco debe emplearse para prevenir la infección por VSR asociado a la atención en salud. (*Grado de recomendación 2C*).

- No hay suficiente información para recomendarlo en niños con fibrosis quística o trisomía 21.^{69,70} (*Grado de recomendación 2C*).

En la *Tabla 2*, se presentan las recomendaciones para el uso de palivizumab que se han realizado desde su aprobación en 1998 hasta la actualidad.⁷³

Dosis de palivizumab

Palivizumab se administra por vía intramuscular, una dosis mensual de 15 mg por kg de peso, un mes antes del inicio de la estación de circulación del VSR y por cinco meses que es la duración aproximada del periodo de alto riesgo para adquirir la enfermedad.

A pesar de que se han postulado nuevas intervenciones de prevención, en nuestro país al 30

Tabla 2: Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría para el uso de palivizumab (1998-2014).*

Guías	Prematuros	Enfermedad pulmonar crónica (EPC) con requerimiento de O ₂ ≥ 28 días	Cardiopatías congénitas graves (CCG) con inestabilidad hemodinámica
Primera guía (1998)	≤ 32 semanas < 28 semanas durante 12 meses ≥ 29-32 semanas durante seis meses	Lactantes y niños < 24 meses de edad que requieran tratamiento para EPC dentro de los seis meses previos a la primera temporada del VSR	No recomendada en lactantes y niños con CCG
Primera actualización (2003)	≤ 32 semanas y 32-35 semanas con más de dos factores de riesgo [†]	Niños con EPC que requieran continuar con tratamiento deberá aplicarse en la segunda temporada del VSR	Alteración hemodinámica significativa con o sin cianosis en lactantes y niños < 24 meses
Segunda actualización (2009)	≤ 32 semanas > 32 < 34 semanas un máximo de tres dosis sin EPC o CCG Modificación de factores de riesgo: niños de guardería y con hermanos < 5 años expuestos		
Tercera actualización (2014)	< 29 semanas sin otra patología y que tiene menos de un año al inicio de circulación del VSR. No en el segundo año		Niños con compromiso hemodinámico importante ≤ 12 meses

CCG = cardiopatía congénita grave. EPC = enfermedad pulmonar crónica. VSR = virus sincitial respiratorio.

* Modificado de: Noor A, Krilov LR. JPIDS. 2024; 13 (S2): S102-S109.

[†] Cinco factores de riesgo a considerar: cuidado en guardería, hermanos mayores < 5 años expuestos, exposición a tabaco, anomalías congénitas de la vía aérea, trastornos neuromusculares.

de agosto del 2024, palivizumab es la alternativa disponible para los pacientes con factores de riesgo reconocidos.⁷⁴⁻⁷⁶

6. ¿Cuál es la evidencia disponible sobre la eficacia, efectividad y seguridad de la vacuna contra VSR en mujeres embarazadas?

La vacunación durante el embarazo es importante debido a que confiere inmunidad activa a la madre e inmunidad pasiva al neonato para prevenir infecciones con alta morbilidad y mortalidad. Tanto los anticuerpos monoclonales como la vacuna de preF para administración materna confieren inmunidad pasiva a los bebés y cubren el periodo inicial de vida en el cual la inmunidad generada por vacunas es menos efectiva. El comité revisor para el desarrollo de vacunas de la OMS ha priorizado el desarrollo de vacunas maternas como estrategia preventiva.⁷⁷

La vacunación maternal para VSR es una estrategia preventiva de gran interés, ya que puede tener un impacto sustancial en la carga de enfermedad por VSR.⁷⁸

Recientemente, mediante tecnología de ingeniería genética, se ha desarrollado una vacuna contra el VSR, subgrupos A y B, que, administrada en el embarazo, entre las semanas 24 a 36 de la gestación, induce altos niveles de anticuerpos maternos que pasan al feto a través de la placenta.

Estos anticuerpos pueden proteger al neonato mediante inmunización pasiva durante los primeros cinco a seis meses de vida.

El primer estudio fase 3 evaluó una vacuna de nanopartícula de la proteína F del VSR, no logró los desenlaces primarios preespecificados de éxito esperado.⁷⁹

El segundo estudio fase 3 evaluó una vacuna de una subunidad de la proteína F del VSR, pero fue discontinuado después de encontrar un aumento del parto pretérmino en el grupo de mujeres vacunadas.⁸⁰ Y el tercer estudio, publicado por Kampmann en 2023, utilizó una vacuna con otra subunidad de la proteína F del VSR mostrando una alta eficacia.³¹

El estudio de Muñoz y colaboradores,⁸¹ publicado en 2019, evaluó la inmunogenicidad de la vacuna de nanopartículas VSR F comparada contra placebo en 50 mujeres sanas en el tercer trimestre de la gestación. Las mediciones incluyeron tolerabilidad y seguridad en las mujeres y sus bebés y la medición de anticuerpos específicos contra VSR en las mujeres antes y después de la vacuna, en el parto y postparto.

Con relación a la eficacia para el paso de anticuerpos transplacentarios, éste mostró que los niveles específicos de anticuerpos aumentaron significativamente en el grupo de vacunadas incluyendo respuesta neutralizante a múltiples epítomos de VSR, no se observó un aumento significativo en el grupo placebo y la transferencia transplacentaria de anticuerpos fue de 90-120% en los bebés de madres vacunadas. Las mujeres con un intervalo de tiempo mayor de 30 días entre la aplicación de la vacuna y el parto, tuvieron mayor transferencia placentaria de anticuerpos que aquellas cuyo intervalo fue menor a 30 días. La vida media de los anticuerpos específicos contra VSR en los lactantes fue de aproximadamente 40 días y no hubo evidencia de enfermedad grave por VSR en los hijos de mujeres vacunadas. Este estudio concluyó que la estrategia de vacunación en la embarazada es efectiva en la protección de los recién nacidos y lactantes contra enfermedad por VSR.⁸⁰

La vacuna *Bivalent Prefusion F* ha sido aprobada para su uso en embarazadas en Europa (EMA), Canadá y Estados Unidos (FDA).⁸²

¿Qué mostraron los estudios de seguridad de la vacuna RSV PreF?

Previo a la aplicación en mujeres embarazadas se realizó un ensayo clínico controlado, fase 1 y 2, con 502 mujeres no embarazadas a las que se les aplicó una dosis de 30/60/120 µg de vacuna RSV PreF. Los eventos adversos (EA) locales fueron más frecuentes en las vacunadas (4-53.2%) versus placebo (0-15.9%), en su mayoría fueron de leves a moderados. Los EA reportados espontáneamente fueron comparables entre ambos grupos. Sólo se reportaron tres EA graves no relacionados con la vacunación.

Los títulos de anticuerpos (Ac) neutralizantes versus VSR A y la concentración de IgG versus RSV PreF se incrementaron respectivamente de ocho a 14 veces y de 12 a 21 veces al día ocho; persistieron elevados cinco a seis veces y seis a ocho veces al día 91 en el grupo vacunado frente a una vez en el grupo placebo. La vacuna RSV PreF3 fue bien tolerada e inmunogénica. Las dosis de 60 y 120 µg fueron seleccionadas para estudios futuros en mujeres embarazadas.⁸³

En relación a la parte de tolerabilidad y seguridad, del estudio mencionado de Muñoz y colaboradores, este grupo reporta que la vacuna fue bien tolerada y que no se observaron diferencias significativas en los desenlaces en ambos grupos.⁸¹

En el 2020, Madhi y asociados probaron la vacuna en mujeres embarazadas sanas con 28.0-36.0 semanas de gestación y con una fecha probable de parto cercana al inicio de la temporada de VSR, que fueron asignadas aleatoriamente en una relación aproximada de 2:1, a recibir una dosis IM de vacuna VSR de nanopartícula de proteína de fusión (F) o placebo. El seguimiento de los bebés fue a 180 días para evaluar desenlaces relacionados con infección de vías respiratorias bajas (IVRB) y por 364 días para evaluar seguridad.⁷⁹

El desenlace principal fue la IVRB por VSR médicamente significativa en los primeros 90 días y el criterio de eficacia $\geq 30\%$.

Un total de 4,636 mujeres fueron aleatorizadas y hubo 4,579 nacidos vivos. Durante los primeros 90 días el porcentaje de lactantes que desarrollaron IVRB médicamente significativa por VSR fue de 1.5% en el grupo de vacunadas y de 2.4% en el grupo placebo (eficacia de la vacuna 39.4%, IC97.52%: 5.3-61.2).

La IVRB con hipoxemia grave se presentó en 0.5 y 1% (eficacia de la vacuna 48.3%, IC95%: -8.2-75.3), y el porcentaje de IVRB por VSR que requirió hospitalización fue de 2.1 y 3.7% (eficacia de la vacuna 44.4%, IC95%: 19.6-61.5).

Las reacciones locales fueron más frecuentes en el grupo vacunado que en el placebo (40.7 versus 9.9%), pero el porcentaje de participantes con otros eventos adversos fue similar en ambos grupos.

La conclusión fue que la vacunación con RSV F en mujeres embarazadas no cumplió con los criterios preespecificados de eficacia contra IVRB médicamente significativa por VSR en lactantes evaluados los primeros 90 días postnacimiento.

En 2022, Simoes y colaboradores publicaron un estudio para evaluar la seguridad en inmunogenicidad de la vacuna RSV PreF. Un grupo de mujeres embarazadas recibieron 120 a 240 μg de vacuna con y sin hidróxido de aluminio versus placebo. La mayoría de los eventos adversos (EA) fueron de leves a moderados. La incidencia de reacciones fue mayor en las que recibieron la vacuna con hidróxido de aluminio. La incidencia de EA en mujeres y niños fue similar en vacunadas comparadas con las del grupo placebo. El tipo y frecuencia de EA fueron consistentes con el antecedente de incidencias entre las mujeres embarazadas y los neonatos. Los autores concluyen que no se observaron aspectos preocupantes de seguridad.⁸⁴

En 2023, Bebia y colaboradores, para evaluar la seguridad de la vacuna en el embarazo, realizaron un

ensayo clínico controlado aleatorizado (ECCA) fase 2, administrando, al final del segundo o en el tercer trimestre, 60 y 120 μg de RSV PreF3 a 213 mujeres embarazadas sanas de 18 a 40 años. Se evaluó la inmunogenicidad a los seis meses posteriores al nacimiento y en los neonatos a lo largo del primer año de vida. No se presentó ningún EA en la madre o el recién nacido asociado a la vacuna.⁸⁵

Los títulos de anticuerpos neutralizantes en la madre aumentaron al mes de vacunación 12.7 y 14.9 veces contra VSR A, y 10.6 y 13.2 veces contra VSR B con 60 y 120 μg , respectivamente. Los títulos permanecieron elevados 8.9 a 10 veces más sobre los niveles prevacunación al día 43 posterior al nacimiento. Los niveles de anticuerpos neutralizantes fueron los más altos en los bebés al nacer y disminuyeron progresivamente hacia el día 181. Este grupo concluyó que la vacunación maternal tuvo un perfil de seguridad aceptable, con una respuesta inmune robusta contra VSR por transferencia exitosa a los recién nacidos.

En el año 2023, Kampmann y asociados publicaron un ECCA fase 3 con el objeto de medir la eficacia y seguridad de la vacuna VSR PreF, para prevenir la infección por VSR en los recién nacidos. El estudio involucró a 3,682 mujeres embarazadas sanas, sin complicaciones, con un solo feto, entre la semana 24 y 36 de la gestación, a las que se les aplicó 120 μg de vacuna y a 3,676 mujeres que recibieron placebo. En resultados de eficacia, la infección respiratoria baja grave por VSR (IVRB) que requirió atención médica a los 90 días posterior al nacimiento ocurrió en seis hijos de madres vacunadas y en 33 de madres no vacunadas (eficacia 81.8%, IC99.5%: 40.6-96.3). De los no graves 19 versus 62 casos ocurrieron dentro de los 180 días posterior al nacimiento (eficacia 69.4%, IC97.58%: 44.3-84.1). La IVSRB que requirió atención médica en los primeros 90 días se presentó en 24 niños del grupo vacunado frente a 56 del grupo placebo (eficacia 57.1%, IC99.5%: 14.7-79.8). Estos resultados cumplieron con el criterio estadístico de éxito en la eficacia, en cuanto a seguridad, no hubo problemas en las madres y los lactantes a los 24 meses de edad. La incidencia de EA reportados al mes de la vacunación o al mes del nacimiento fueron similares en el grupo vacunado (13.8% mujeres y 37.1% lactantes) versus el grupo placebo (13.1 y 34.5%, respectivamente).

Este grupo concluye que la vacuna VSR PreF administrada durante el embarazo fue efectiva para la prevención de la infección respiratoria baja grave

Tabla 3: Revisión sistemática de los desenlaces maternos en mujeres embarazadas que recibieron la vacuna de VSR.

Desenlace	RR (IC95%)	Participantes (ECA)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
Hospitalización por enfermedad por VSR confirmada por laboratorio 0-180 días postnacimiento	0.50 (0.31-0.82)	12,216 (4)	Alta	
Hospitalización por enfermedad por VSR clínica	Ningún estudio reportó este desenlace			
RCIU	1.32 (0.75-2.33)	12,545 (4)	Moderada	
Óbito	0.81 (0.38-1.72)	12,652 (5)	Baja	
Muerte materna (desde nacimiento y hasta 365 días después)	3.00 (0.12-73.5)	7,977 (3)	Baja	Una muerte en el grupo vacunado y ninguna en el placebo
Parto pretérmino	1.16 (0.99-1.36)	17,560 (6)	Muy baja	
MF congénita	0.96 (0.88-1.04)	12,304 (4)	Alta	
Muerte infantil	0.81 (0.36-1.81)	17,589 (6)	Muy baja	

GRADE = *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation* (Calificación de las Recomendaciones de Evaluación, Desarrollo y Valoración).

ECA = ensayo clínico aleatorizado. MF = muerte fetal. RCIU = retraso de crecimiento intrauterino. RR = riesgo relativo. VSR = virus sincitial respiratorio.

Modificado de: Phijffer EW, de Bruin O, Ahmadizar F, Bont LJ, Van der Maas NA, Sturkenboom MC, Wildenbeest JG, Bloemenkamp KW. Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy for improving infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024; 5 (5): CD015134. doi: 10.1002/14651858.CD015134.pub2.

por VSR en lactantes y no se identificaron eventos adversos de preocupación.³¹

Dieussaert y colaboradores, en su artículo publicado en el 2024, un estudio fase 3, evaluaron la eficacia y seguridad de la vacuna VSR PreF3-Mat en mujeres embarazadas de 18 a 49 años, distribuidas aleatoriamente con una relación de 2 a 1 para recibir la vacuna versus placebo entre las semanas 24.0 y 34.0 de gestación. Cuestionaron la seguridad de la vacuna al observar un incremento en el riesgo de parto pretérmino en las mujeres vacunadas, por lo que el estudio se detuvo anticipadamente. De las mujeres que recibieron la vacuna, 6.8% de los neonatos (237 de 3,494) fueron pretérmino, mientras que en las que recibieron placebo fueron 4.9% (86 de 1,739) (riesgo relativo [RR]: 1.37, IC95%: 1.08-1.74, $p = 0.01$). En el grupo vacunado la muerte neonatal ocurrió en 0.4% (13 de 3,494) frente a 0.2% (tres de 1,739) del placebo (RR: 2.16, IC95%: 0.62-7.56, $p = 0.23$). Esto se atribuyó al probablemente mayor porcentaje de partos pretérmino en el grupo vacunado.⁸⁰

Phijffer y asociados publicaron una revisión sistemática Cochrane, sobre la vacuna del VSR en mujeres embarazadas para mejorar los resultados neonatales en ECCA, comparando la vacuna contra placebo control o no intervención, publicados en julio

del 2023. El desenlace primario fue la hospitalización por VSR en lactantes. Los desenlaces secundarios fueron los resultados adversos en el embarazo como retardo en el crecimiento intrauterino, óbito y muerte materna; y neonatales como prematuridad, anomalías congénitas y muerte neonatal.⁸⁶ La revisión incluyó seis ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (25 estudios) con 17,991 embarazadas. Cuatro estudios se realizaron con la vacuna VSR PreF y dos con vacuna de nanopartículas de la proteína VSR F. Se juzgó que cuatro estudios tenían bajo riesgo de sesgo y dos estudios con alto riesgo de sesgo principalmente de selección. Todos los estudios fueron financiados por la industria farmacéutica. El resumen de los resultados se presenta en la [Tabla 3](#).

Con relación al parto pretérmino, la evidencia es muy incierta (RR 1.16, IC95%: 0.99-1.36; 6 ECA, 17,560 infantes; evidencia con muy baja certeza). Basados en el riesgo absoluto de 51 pretérminos por 1,000 infantes en las mujeres embarazadas que recibieron placebo, pudo haber ocho casos más por 1,000 infantes en las embarazadas vacunadas (1 menos a 18 más).

Los autores concluyen que los hallazgos sugieren que la vacuna materna reduce las hospitalizaciones por VSR en los neonatos y, en relación con la segu-

ridad, se requieren de más estudios para evaluar los eventos de parto pretérmino.

El resumen de la evaluación del nivel de evidencia y grado de recomendación se presentan en la [Tabla 4](#).

Los datos clínicos más importantes observados sobre los desenlaces maternos, y el beneficio encontrado, son presentados en la revisión sistemática del 2024 por Phijffer Ewem y asociados de la librería Cochrane, y se muestran en la [Tabla 3](#).

¿Cuál es la eficacia de la vacuna bivalente recombinante de vacuna VSR PreF, utilizada en embarazos menores a 32 semanas de gestación?

El ensayo clínico controlado de Kampmann colaboradores, incluyó, en sus grupos de estudio, mujeres embarazadas que recibieron esta vacuna desde la

semana 24 a la 36 de gestación. El análisis final de este estudio demostró que la eficacia de la vacuna (EV) contra las infecciones graves por VSR fue de 82.4% (IC95%: 57.5-93.9%) a los 90 días y de 70.0% (IC95%: 50.6-82.5%) a los 180 días. La efectividad de la vacuna contra las infecciones graves por VRS fue de 57.6% (IC95%: 31.1-74.6%) a los 90 días y de 49.2 % (IC95%: 31.4-62.8%) a los 180 días. Las estimaciones de efectividad de la vacuna por subtipo de VRS tienen intervalos de confianza superpuestos. Un análisis *post hoc* de la vacunación por semana de gestación sugiere la posibilidad de una efectividad de la vacuna más alta cuando se administra la vacuna a partir de la semana 28, compatible con una eficacia contra las infecciones graves por VRS de alrededor de 80% a lo largo de 180 días.³¹

Tabla 4: Resumen de nivel de evidencia y grado de recomendación de los artículos revisados.

Referencia	ECA	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Muñoz FM, Swamy GK, Hickman SP, Agrawal S, Piedra PA, Glenn GM, et al. Safety and immunogenicity of a respiratory syncytial virus fusion (F) protein nanoparticle vaccine in healthy third-trimester pregnant women and their infants. <i>J Infect Dis.</i> 2019; 220 (11): 1802-1815.	Sí	1A	B
Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Muñoz FM, Trenholme AA, Simoes EAF, et al. Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy and effects in infants. <i>N Engl J Med.</i> 2020; 383 (5): 426-439.	Sí	1A	A
Simoes EAF, Center KJ, Tita ATN, Swanson KA, Radley D, Houghton J, et al. Prefusion F protein-based respiratory syncytial virus immunization in pregnancy. <i>N Engl J Med.</i> 2022; 386 (17): 1615-1626.	Sí	1A	A
Dieussaert I, Hyung KJ, Luik S, Seidl C, Pu W, Stegmann JU, et al. RSV Prefusion F protein-based maternal vaccine - Preterm birth and other outcomes. <i>N Engl J Med.</i> 2024; 390 (11): 1009-1021.	Sí	1A	B
Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simoes EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. <i>N Engl J Med.</i> 2023; 388 (16): 1451-1464.	Sí	1A	A
Bebia Z, Reyes O, Jeanfreau R, Kantele A, De Leon RG, Sanchez MG, et al. Safety and immunogenicity of an investigational respiratory syncytial virus vaccine (RSVPreF3) in mothers and their infants: a phase 2 randomized trial. <i>J Infect Dis.</i> 2023; 228 (3): 299-310.	Sí	1A	A

ECA = ensayo clínico aleatorizado.

Con esta evidencia la Agencia Reguladora de productos Médicos y Sanitarios (MHRA, *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) en el Reino Unido, autoriza la indicación materna entre las 28 y 36 semanas de gestación.⁸⁷

El 16 de agosto del 2024, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, *European Medicines Agency*), extendió su autorización para uso, en los países de la comunidad, de la vacuna bivalente recombinante de antígeno F estabilizado de Prefusión de los subgrupos A y B para protección pasiva frente a la enfermedad de la vía respiratoria inferior causada por el VSR en los lactantes desde el nacimiento hasta los seis meses de edad tras la inmunización materna durante el embarazo desde la semana 24 a 36 semanas de gestación, además de inmunización activa de personas de 60 años de edad y mayores para la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior causada por el VRS.⁸⁸

Recomendaciones del consenso

Este consenso, de acuerdo con el nivel de evidencia existente, se apega a las recomendaciones de la FDA y del *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACCOG) de agosto de 2024,⁸⁹ para la recomendación de la aplicación de la vacuna PreF en una sola dosis intramuscular en mujeres embarazadas que cursen las semanas de gestación 32 (0/6) a 36 (6/7) durante el periodo de mayor circulación del virus en nuestro hemisferio norte (septiembre y enero) (**Grado de recomendación 1A**).

De igual forma, considera que de acuerdo con la necesidad de un mayor pase de anticuerpos contra el VSR en el recién nacido de pretérmino durante la vida fetal, y ante el pronóstico de nacimiento durante la temporada de riesgo, y a la suma de nuevas evidencias de eficacia y seguridad en este periodo gestacional, el intervalo de aplicación materna pueda disminuir a menor edad gestacional (**Grado de recomendación 1A**).^{31,87,88}

7. ¿Cuál es la evidencia disponible sobre la eficacia, efectividad y seguridad de nirsevimab?

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal diseñado para proteger a los lactantes y pacientes pediátricos contra el VSR. Nirsevimab funciona al unirse de manera específica a un epítipo altamente conservado en el sitio antigénico Ø de la proteína de prefusión (F) del VSR. La proteína F es crucial para que el VSR penetre

en las células de la vía respiratoria. Al unirse a la proteína F del VSR, el nirsevimab bloquea su capacidad para fusionarse con las células de este epitelio. Esto impide que el virus entre en las células huésped, evita su replicación y, por ende, disminuye la carga viral.

Eficacia y seguridad

Lactantes nacidos a término y pretérmino tardío.

Un ensayo clínico aleatorizado fase 3⁹⁰ evaluó la eficacia y seguridad de nirsevimab en lactantes menores de un año, nacidos a término o pretérmino tardío (con una edad gestacional de 35 semanas o superior) y sin indicación para recibir palivizumab. Un total de 3,012 participantes de 31 países fueron aleatorizados con una razón 2:1 a recibir una dosis única de nirsevimab o placebo previo a su primera temporada de VSR. A 150 días tras la administración, la eficacia de nirsevimab contra hospitalización por infección de tracto respiratorio inferior asociada a VSR fue de 76.8% (IC95%: 49.4-89.4) y de 76.4% (IC95%: 62.3-85.2) contra todas las infecciones de tracto respiratorio inferior atendidas médicamente, sin evidencia de declive en la eficacia a 150 días. La frecuencia de hospitalización por infección respiratoria inferior de cualquier causa fue menor en el grupo que recibió nirsevimab (2.2%) que en el grupo control (3.7%), y se estimó un número necesario a tratar de 53 para dicho desenlace.⁸⁹

En el seguimiento de seguridad a 360 días, la frecuencia de eventos adversos asociados al tratamiento fue de 1.3% en el grupo de nirsevimab y 1.5% en el grupo placebo; y la de eventos adversos graves de 6.3% y 7.4%, respectivamente, con ninguno asociado al tratamiento en el grupo de nirsevimab. Cuatro sujetos en el grupo de nirsevimab presentaron reacciones de hipersensibilidad con manifestación exclusivamente cutánea, y no se presentó ningún caso de anafilaxia.

Adicionalmente, más de 90% de los participantes de este estudio fueron seguidos durante su segunda temporada de VSR, sin encontrarse un aumento en la frecuencia o gravedad de las infecciones de tracto respiratorio inferior en el grupo de nirsevimab en comparación con el grupo placebo, ni evidencia sugestiva de potenciación de la infección mediada por anticuerpos.⁹⁰

Así mismo, un ensayo clínico pragmático llevado a cabo en Francia, Alemania y Reino Unido,⁹¹ aleatorizó a 8,058 lactantes menores de 12 meses, nacidos con una edad gestacional de 29 o más semanas,

a recibir nirsevimab o placebo antes o durante la temporada de VSR. La frecuencia de hospitalización por infección respiratoria por VSR fue de 0.3% en el grupo de nirsevimab y 1.5% en el grupo placebo, para una eficacia de 83.2% (IC95%: 67.8-92%). La eficacia para prevenir infección respiratoria baja por VSR con requerimiento de oxígeno fue de 75.7% (IC95%: 32.8-92.9) y la tasa de eventos adversos fue similar entre el grupo de nirsevimab y el grupo placebo.

Lactantes nacidos prematuros. La eficacia de nirsevimab en lactantes nacidos pretérmino entre las 29 y 34 semanas de edad gestacional fue evaluada en un ensayo clínico fase 2b,⁹² en el que 1,453 participantes fueron aleatorizados para recibir nirsevimab o placebo al inicio de la temporada de VSR. El empleo de nirsevimab se asoció a una reducción de 70.1% (IC95%: 52.3-81.2) en la incidencia de infecciones de tracto respiratorio inferior asociadas a VSR y de 78.4% (IC95%: 51.9-90.3) en aquellos que requirieron hospitalización a 150 días de seguimiento. La frecuencia de eventos adversos fue similar entre ambos grupos y no se reportaron eventos adversos graves asociados al tratamiento.

Lactantes con cardiopatías congénitas y enfermedad pulmonar crónica. Adicionalmente, un ensayo clínico llevado a cabo en 25 países en Europa, Asia y Norteamérica,⁹³ evaluó la seguridad y farmacocinética de nirsevimab en pacientes con riesgo incrementado de enfermedad grave por VSR debido a prematuridad, cardiopatía congénita o enfermedad pulmonar crónica, y que eran elegibles para recibir palivizumab de acuerdo a guías locales, 925 lactantes fueron aleatorizados, con una razón 2:1, a recibir nirsevimab (dosis única, seguida de cuatro dosis de placebo) o palivizumab (cinco dosis).

Las infecciones de tracto respiratorio inferior asociadas a VSR se presentaron en 0.6% de los participantes que recibieron nirsevimab y en 1% de los que recibieron palivizumab. La frecuencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos. Cinco participantes en el grupo de nirsevimab y uno en el grupo de palivizumab fallecieron a lo largo del seguimiento, pero ninguna de las muertes se consideró asociada al tratamiento. Los niveles séricos de nirsevimab en esta población fueron consistentes con los reportados en el ensayo clínico fase 3.

Efectividad

Distintos países de recursos altos han iniciado la inmunización pasiva de recién nacidos y lactantes

con nirsevimab en la temporada 2023-2024 y se cuentan ya con algunos datos de efectividad obtenidos de evidencia del mundo real (RWE).

En Galicia, España, se llevó a cabo una campaña de inmunización entre el 25 de septiembre de 2023 y el 31 de marzo de 2024, en la que se administró nirsevimab a los lactantes menores de seis meses al inicio de la campaña y a aquellos nacidos durante la misma. Un análisis interino llevado a cabo en diciembre de 2023 mostró una efectividad de 82% (IC95%: 65.6-90.2) para la prevención de hospitalización por infección respiratoria baja asociada a VSR y de 69.2% (IC95%: 55.9-78) contra las hospitalizaciones por infección respiratoria baja de cualquier causa. No se detectaron eventos adversos graves asociados a nirsevimab.⁹⁴

Un estudio de cohorte en Cataluña,⁹⁵ donde todos los menores de seis meses fueron elegibles para recibir nirsevimab previo a la temporada invernal 2023-2024, comparó a 23,127 lactantes inmunizados y 3,398 no inmunizados con nirsevimab. El empleo de nirsevimab se asoció a una reducción de 87.6% en el riesgo de hospitalización por bronquiolitis debida a VSR (IC95%: 82.1-91.4%) y de 90.1% (IC95%: 76.3-95.9%) en el riesgo de ingreso a terapia intensiva, así como una reducción de 60.7% en las neumonías virales (IC95%: 24.2-79.7%).

En Estados Unidos de América, donde el uso de nirsevimab fue recomendado en lactantes menores de ocho meses durante su primera temporada de VSR y hasta los 19 meses en individuos con riesgo incrementado, un estudio de casos y controles de prueba negativa estimó una efectividad de 90% (IC95%: 75-96) contra hospitalización asociada a infección por VSR.⁹⁶

En resumen, nirsevimab ha mostrado una alta eficacia para prevenir las infecciones de tracto respiratorio inferior y las hospitalizaciones asociadas a VSR, así como un buen perfil de seguridad en los ensayos clínicos fase 2 y 3. La experiencia de su implementación en mundo real durante la temporada 2023-2024 es consistente con lo reportado en los ensayos clínicos, observándose una efectividad superior a 80% para la prevención de hospitalización por infección respiratoria por VSR y sin evidencia de efectos graves asociados a la administración de nirsevimab.

8. Con base en la experiencia global a la fecha, ¿en qué población y cuándo se recomienda el uso de nirsevimab?

La AAP recomienda administrar una dosis a todos los menores de ocho meses de edad que nacen

durante la temporada o que entran en su primera temporada de VSR. Además de aplicar a los niños entre ocho y 19 meses que tienen mayor riesgo de contraer enfermedad grave por VSR, poco antes del inicio de la temporada.⁹⁷

En la población infantil considerada de alto riesgo para enfermedad grave por VSR (pacientes prematuros < 35 semanas de gestación (SDG), con cardiopatías congénitas, displasia broncopulmonar, inmunosupresión grave, errores innatos del metabolismo, enfermedades neuromusculares graves) se recomienda una dosis antes de cumplir los 12 meses y una dosis en cada temporada hasta los 23 meses de edad.

Además, en el contexto de que un lactante haya recibido menos de cinco dosis de palivizumab durante la temporada de VSR, se recomienda dar una dosis de nirsevimab, independientemente del tiempo transcurrido desde la última dosis de palivizumab. En caso de haber recibido un esquema completo de palivizumab en la primera temporada, el paciente sería elegible para recibir nirsevimab en la segunda temporada de VSR.⁹⁶

Otros países, incluyendo España y Chile, han iniciado la administración de nirsevimab en todos los recién nacidos y lactantes menores de seis meses al inicio de la temporada de VSR.

Recomendaciones del consenso

Con base en la evidencia disponible al momento de la realización del presente documento, las recomendaciones de este consenso de la AMIP para el uso de nirsevimab son: se recomienda el empleo de nirsevimab en todos los lactantes menores de seis meses de edad al inicio de la temporada de VSR cuyas madres no hayan recibido vacuna contra VSR al menos 14 días antes del parto (**Grado de recomendación 1A**).

La administración debe llevarse a cabo idealmente en los primeros días de vida en lactantes nacidos durante la temporada de VSR (incluso antes del egreso de cunero) y al inicio de la temporada en aquellos nacidos antes del inicio de ésta (**Grado de recomendación 1A**).

En caso de que la disponibilidad de nirsevimab sea limitada, se sugiere priorizar a los lactantes con incremento en el riesgo de enfermedad grave, incluidos aquellos nacidos antes de las 35 SDG o que tienen enfermedad pulmonar crónica o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (**Grado de recomendación 1C**).

9. ¿Cuáles son los posibles escenarios clínicos para la prevención contra VSR?

Al existir opciones de inmunoprofilaxis, tanto materna durante el embarazo como para el lactante, pueden presentarse diversos escenarios clínicos para la prevención contra el VSR:

Primera temporada de VSR lactante < 6 meses hijo de madre no vacunada contra VSR durante el embarazo. Se recomienda que todos los lactantes < 6 meses que nazcan durante la temporada de VSR o que estén entrando en su primera temporada de VSR, reciban una dosis de nirsevimab si la madre no recibió la vacuna contra el VSR durante el embarazo (**Grado de recomendación 1A**).

Madre vacunada contra VSR durante el embarazo < 14 días previos al nacimiento. Se recomienda que todos los pacientes nacidos durante la temporada de VSR o entrando en su primera temporada de VSR reciban una dosis de nirsevimab si su madre fue vacunada < 14 días previos al nacimiento (**Grado de recomendación 1C**).

Madre vacunada contra VSR durante el embarazo > 14 días previos al nacimiento. No se recomienda el uso de nirsevimab de forma rutinaria en aquellos pacientes cuya madre recibió vacuna contra VSR > 14 días previos al nacimiento (**Grado de recomendación 1A**).

Cada caso se debe individualizar, incluyendo factores de riesgo para infección severa por VSR y la disponibilidad de nirsevimab en el entorno.

Primera temporada de VSR lactantes entre los seis y 19 meses. Se recomienda que reciban una dosis de nirsevimab aquellos pacientes con factores de riesgo para infección severa por VSR que no recibieron nirsevimab antes de los seis meses de edad (**Grado de recomendación 1A**).

En pacientes sanos \geq 8 meses que no han recibido ninguna dosis de nirsevimab, no se recomienda el uso rutinario de nirsevimab (**Grado de recomendación 1A**).

Cada caso se debe individualizar, incluyendo factores de riesgo para infección severa por VSR y la disponibilidad de nirsevimab en el entorno.

10. ¿Es posible aplicar otras vacunas de manera simultánea con la inmunoprofilaxis contra VSR?

En la mujer embarazada la vacuna preF contra VSR puede ser coadministrada en sitio y preparación

diferente con otras vacunas rutinarias del embarazo (tétanos, Tdap, influenza, COVID-19).

En el neonato y lactante, nirsevimab puede ser coadministrado con otras vacunas, incluyendo vacunas vivas como SRP y varicela. De acuerdo con datos disponibles de estudios clínicos (EC), la coadministración de nirsevimab con otras vacunas no modificó su perfil de seguridad ni reactogenicidad.

11. ¿Cuáles son las perspectivas a futuro con respecto a la inmunoprofilaxis contra VSR?

El futuro de la inmunoprofilaxis contra el VSR es prometedor. Además de las intervenciones previamente discutidas, a la fecha límite de la revisión y del consenso, se encuentran en desarrollo EC que analizan la seguridad y eficacia de nuevos anticuerpos monoclonales, como el anticuerpo monoclonal clesrovimab.

Clesrovimab es un anticuerpo monoclonal (MK-1654) diseñado para la prevención de VSR. Clesrovimab actúa sobre el sitio antigénico IV, presente en la forma prefusión y postfusión del VSR, inhibiendo la fusión del virus y neutralizando su actividad.

En el momento de este consenso, se desarrollan un EC fase IIb/III que evalúa la seguridad y eficacia de Clesrovimab comparado con placebo en lactantes pretérmino (29-34 SDG), y pretérmino tardío (35 - 37 SDG) así como en nacidos a término, y otro EC fase III que evalúa la seguridad y eficacia de Clesrovimab comparado con palivizumab en lactantes con alto riesgo de infección grave por VSR.⁹⁸

CONCLUSIONES

El VSR es un problema de salud global que afecta a personas de todas las edades. A nivel mundial, las medidas de inmunoprofilaxis disponibles contra VSR están enfocadas particularmente en la población pediátrica, mujeres embarazadas y adultos mayores. El equipo de trabajo de la AMIP concuerda y apoya las recomendaciones revisadas con respecto a lo:

1. Uso de vacuna contra VSR en mujeres embarazadas.
2. Uso de palivizumab en lactantes con factores de riesgo para infección grave por VSR en el contexto en el que nirsevimab no se encuentre disponible.

3. Uso de nirsevimab en lactantes menores de seis meses de edad al inicio de la temporada de VSR cuyas madres no hayan recibido vacuna contra VSR al menos 14 días antes del parto.

Una vez disponibles estas inmunizaciones en nuestro país, se recomienda a las autoridades sanitarias nacionales que estas estrategias sean consideradas con la intención de lograr el mayor impacto posible en materia de salud pública.

REFERENCIAS

1. Mazur NI, Terstappen J, Baral R, Bardají A, Beutels P, Buchholz UJ, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis.* 2023; 23 (1): e2-21.
2. Bénet T, Sánchez-Picot V, Messaoudi M, Chou M, Eap T, Wang J, et al. Microorganisms associated with pneumonia in children < 5 years of age in developing and emerging countries: the GABRIEL pneumonia multicenter, prospective, case-control study. *Clin Infect Dis.* 2017; 65 (4): 604-612. doi: 10.1093/cid/cix378.
3. O'Brien KL, Baggett HC, Brooks WA, Feikin DR, Hammit LL, Higdon MM, et al. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet.* 2019; 394 (10200): 757-779. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32010-0.
4. Zhang XL, Zhang X, Hua W, Xie Z De, Liu HM, Zhang HL, et al. Expert consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of respiratory syncytial virus infections in children. *World J Pediatr.* 2024; 20 (1): 11-25. doi: 10.1007/s12519-023-00777-9.
5. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022; 399 (10340): 2047-2064. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00478-0.
6. Rosas-Salazar C, Chirkova T, Gebretsadik T, Chappell JD, Peebles RS, Dupont WD, et al. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study. *Lancet.* 2023; 401 (10389): 1669-1680. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00811-5.
7. Binns E, Tuckerman J, Licciardi PV, Wurzel D. Respiratory syncytial virus, recurrent wheeze and asthma: A narrative review of pathophysiology, prevention and future directions. *J Paediatr Child Health.* 2022; 58 (10): 1741-1746. doi: 10.1111/jpc.16197.
8. Kitcharoensakkul M, Bacharier LB, Schweiger TL, Wilson B, Goss CW, Lew D et al. Lung function trajectories and bronchial hyperresponsiveness during childhood following severe RSV bronchiolitis in infancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021; 32 (3): 457-464. doi: 10.1111/pai.13399.
9. Daniels D. A review of respiratory syncytial virus epidemiology among children: linking effective prevention to vulnerable populations. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2024; 13 (Supplement_2): S131-S136.

10. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015; 5 (2): 020416.
11. Shi T, Vennard S, Jasiewicz F, Brogden R, Nair H. Disease burden estimates of respiratory syncytial virus related acute respiratory infections in adults with comorbidity: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 2022; 226 (Suppl 1): S17-S21.
12. Falsey AR, McElhaney JE, Beran J, Van Essen GA, Duval X, Esen M, et al. Respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections in older adults with moderate to severe influenza-like illness. *J Infect Dis*. 2014; 209 (12): 1873-1881.
13. Midgley CM, Haynes AK, Baumgardner JL, Chommanard C, Demas SW, Prill MM, et al. Determining the seasonality of respiratory syncytial virus in the United States: the impact of increased molecular testing. *J Infect Dis*. 2017; 216 (3): 345-355.
14. Cantú-Flores K, Rivera-Alfaro G, Muñoz-Escalante JC, Noyola DE. Global distribution of respiratory syncytial virus A and B infections: a systematic review. *Pathog Glob Health*. 2022; 116 (7): 398-409.
15. Goya S, Ruis C, Neher RA, Meijer A, Aziz A, Hinrichs AS, et al. Standardized phylogenetic classification of human respiratory syncytial virus below the subgroup level. *Emerg Infect Dis*. 2024; 30 (8): 1631-1641. doi: 10.3201/eid3008.240209.
16. Kaler J, Hussain A, Patel K, Hernandez T, Ray S. Respiratory syncytial virus: a comprehensive review of transmission, pathophysiology, and manifestation. *Cureus*. 2023; 15 (3): e36342.
17. Ferrario DC, Califano DG, Durán P, Maccarone DM, Miceli DI, Manterola A, et al. Lineamientos para la elaboración de Consensos Guidelines for planning consensus Sociedad Argentina de Pediatría Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110 (2): 163-167. doi: 10.5546/aap.2012.163.
18. Original AGREE instrument. AgreeTrust.org. Available in: <https://www.agreetrust.org/resource-centre/the-original-agree-instrument/>
19. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64 (4): 383-394.
20. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev Chil Infectol*. 2014; 31 (6): 705-718.
21. Giersing BK, Vekemans J, Nava S, Kaslow DC, Moorthy V. Report from the World Health Organization's third Product Development for Vaccines Advisory Committee (PDVAC) meeting, Geneva, 8-10th June 2016. *Vaccine*. 2019; 37 (50): 7315-7327.
22. Zhao M, Zheng ZZ, Chen M, Modjarrad K, Zhang W, Zhan LT, et al. Discovery of a prefusion respiratory syncytial virus F-specific monoclonal antibody that provides greater in vivo protection than the murine precursor of palivizumab. *J Virol*. 2017; 91 (15): 176-193.
23. Battles MB, McLellan JS. Respiratory syncytial virus entry and how to block it. *Nature Reviews Microbiology* 2019 17:4. 2019; 17 (4): 233-245.
24. Graham BS. The journey to RSV vaccines - heralding an era of structure-based design. *N Engl J Med*. 2023; 388 (7): 579-581.
25. Mejias A, Ramilo O. RSV prevention within reach for older infants and toddlers: the role of active immunization. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2024; 13 (Supplement_2): S125-S130. doi: 10.1093/jpids/piae049.
26. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Cots MB, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med*. 2022; 386 (9): 837-846. doi: 10.1056/NEJMoa2110275.
27. Muller WJ, Madhi SA, Seoane-Nuñez B, Baca-Cots M, Bosheva M, Dagan R, et al. Nirsevimab for prevention of rsv in term and late-preterm infants. *N Engl J Med*. 2023; 388 (16): 1533-1534.
28. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023; 388 (7): 595-608. doi: 10.1056/NEJMoa2209604.
29. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Dorecki PA, Perez-Marc G, Zaman K, et al. Efficacy and safety of an mRNA-based RSV preF vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023; 389 (24): 2233-2244. doi: 10.1056/NEJMoa2307079.
30. Walsh EE, Pérez-Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023; 388 (16): 1465-1477. doi: 10.1056/NEJMoa2213836.
31. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simoes EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med*. 2023; 388 (16): 1451-1464. doi: 10.1056/NEJMoa2216480.
32. Rao S, Armistead I, Messacar K, Alden NB, Schmoll E, Austin E, et al. Shifting epidemiology and severity of Respiratory Syncytial Virus in children during the COVID-19 pandemic. *JAMA Pediatr*. 2023; 177 (7): 730-732.
33. Esparza-Miranda LA, Juárez-Tobías S, Muñoz-Escalante JC, Oliva-Jara UA, Cadena-Mota S, Wong-Chew RM, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of infants hospitalized with Respiratory Syncytial Virus infection during the 2022-2023 season in Mexico. *Pediatr Infect Dis J*. 2023; 42 (10): E382-E384.
34. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. 2013; 132 (2): e341-e348.
35. Haerskjold A, Kristensen K, Kamper-Jorgensen M, Nybo-Andersen AM, Ravn H, Graff Stensballe L. Risk factors for hospitalization for respiratory syncytial virus infection: a population-based cohort study of Danish children. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35 (1): 61-65.
36. Korsten K, Adriaenssens N, Coenen S, Butler C, Ravanfar B, Rutter H, et al. Burden of respiratory syncytial virus infection in community-dwelling older adults in Europe (RESCEU): an international prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2021; 57 (4): 2002688.
37. CDC. Respiratory Syncytial Virus (RSV). Available from: <https://www.cdc.gov/rsv/index.html>
38. Langedijk AC, Bont LJ. Respiratory syncytial virus infection and novel interventions. *Nat Rev Microbiol*. 2023; 21 (11): 734-749.
39. Sheshadri A, Evans SE. Respiratory syncytial virus vaccination in the adult pulmonary patient. *Chest*. 2024; S0012-3692(24)00705-0.
40. Wang X, Li Y, Shi T, Bont LJ, Chu HY, Zar HJ, et al. Global disease burden of and risk factors for acute lower respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in preterm

- infants and young children in 2019: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual participant data. *Lancet*. 2024; 403 (10433): 1241-1253.
41. Wong-Chew RM, García-León ML, Noyola DE, Pérez-González LF, Gaitán-Meza J, Villaseñor-Sierra A, et al. Respiratory viruses detected in Mexican children younger than 5 years old with community-acquired pneumonia: a national multicenter study. *Int J Infect Dis*. 2017; 62: 32-38.
 42. Ortiz-Hernández AA, Nishimura KK, Noyola DE, Moreno-Espinosa S, Gamiño A, Galindo-Fraga A, et al. "Differential risk of hospitalization among single virus infections causing influenza-like illnesses". *Influenza Other Respir Viruses*. 2019; 13 (1): 36.
 43. Lipp MA, Empey KM. Recent advances in the prevention of respiratory syncytial virus in pediatrics. *Curr Opin Pediatr*. 2024; 36 (2): 182-189.
 44. Rha B, Curns AT, Lively JY, Campbell AP, Englund JA, Boom JA, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among young children: 2015-2016. *Pediatrics*. 2020; 146 (1): e20193611.
 45. Glatman-Freedman A, Kaufman Z, Applbaum Y, Dichtiar R, Steiman A, Gordon ES, et al. Respiratory Syncytial Virus hospitalization burden: a nation-wide population-based analysis, 2000-2017. *J Infect*. 2020; 81 (2): 297-303.
 46. Duan Y, Jiang M, Huang Q, Jia M, Yang W, Feng L. Incidence, hospitalization, and mortality in children aged 5 years and younger with respiratory syncytial virus-related diseases: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respi Viruses*. 2023; 17 (5): e13145. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/irv.13145>
 47. Mazur NI, Lowensteyn YN, Willemsen JE, Gill CJ, Forman L, Mwananyanda LM, et al. Global Respiratory Syncytial Virus-related infant community deaths. *Clin Infect Dis*. 2021; 73 (Supplement_3): S229-S237. doi: 10.1093/cid/ciab528.
 48. Blau DM, Baillie VL, Els T, Mahtab S, Mutevedzi P, Keita AM, et al. Deaths attributed to Respiratory Syncytial Virus in young children in high-mortality rate settings: report from Child Health and Mortality Prevention Surveillance (CHAMPS). *Clin Infect Dis*. 2021; 73 (Supplement_3): S218-S228. doi: 10.1093/cid/ciab509.
 49. Gentile A, Lucion MF, Del Valle Juarez M, Areso MS, Bakir J, Viegas M, 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 (6): 589-594.
 50. Geoghegan S, Erviti A, Caballero MT, Vallone F, Zanone SM, Losada JV, et al. Mortality due to Respiratory Syncytial Virus burden and risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195 (1): 96-103.
 51. Martínón-Torres F, Carmo M, Platero L, Drago G, López-Belmonte JL, Bangert M, et al. Clinical and economic burden of respiratory syncytial virus in Spanish children: the BARI study. *BMC Infect Dis*. 2022; 22 (1): 759.
 52. Martínón-Torres F, Carmo M, Platero L, Drago G, López-Belmonte J, Bangert M, et al. Clinical and economic hospital burden of acute respiratory infection (BARI) due to respiratory syncytial virus in Spanish children, 2015-2018. *BMC Infect Dis*. 2023; 23 (1): 385.
 53. Dovizio M, Veronesi C, Bartolini F, Cavaliere A, Grego S, Pagliaro R, et al. Clinical and economic burden of respiratory syncytial virus in children aged 0-5 years in Italy. *Ital J Pediatr*. 2024; 50 (1): 1-11.
 54. Do LAH, Vodicka E, Nguyen A, Le TNK, Nguyen TTH, Thai QT, et al. Estimating the economic burden of respiratory syncytial virus infections in infants in Vietnam: a cohort study. *BMC Infect Dis*. 2023; 23 (1): 73.
 55. Chirikov VV, Simoes EAF, Kuznik A, Kwon Y, Botteman M. Economic-burden trajectories in commercially insured US infants with Respiratory Syncytial Virus infection. *J Infect Dis*. 2020; 221 (8): 1244-1255. doi: 10.1093/infdis/jiz160.
 56. Mould-Quevedo JF, Contreras-Hernández I, Martínez-Valverde S, Villasis-Keever MA, Granados-García VM, Salinas-Escudero G, et al. Direct medical costs of treating Mexican children under 2 years of age with Respiratory Syncytial Virus. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012; 69 (2): 111-115.
 57. Comas-García A, Aguilera-Martínez JI, Escalante-Padrón FJ, Lima-Rogel V, Gutierrez-Mendoza LM, Noyola DE. Clinical impact and direct costs of nosocomial respiratory syncytial virus infections in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2020; 48 (9): 982-986.
 58. Rocha-Filho CR, Ramalho GS, Martins JWL, Lucchetta RC, Pinto ACPN, da Rocha AP, et al. Economic burden of respiratory syncytial and parainfluenza viruses in children of upper-middle-income countries: a systematic review. *J Pediatr (Rio J)*. 2023; 99 (6): 537-545.
 59. Li X, Willem L, Antillon M, Bilcke J, Jit M, Beutels P. Health and economic burden of respiratory syncytial virus (RSV) disease and the cost-effectiveness of potential interventions against RSV among children under 5 years in 72 Gavi-eligible countries. *BMC Med*. 2020; 18 (1): 82.
 60. 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. doi: 10.1080/21645515.2024.2381298.
 61. Garegnani L, Styrmsdóttir L, Roson-Rodriguez P, Escobar-Liquitay CM, Esteban I, Franco JVA. Palivizumab for preventing severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 11 (11): CD013757.
 62. Resch B. Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of Respiratory Syncytial Virus infection. *Hum Vaccin Immunother*. 2017; 13 (9): 2138-2149.
 63. Posner J, Barrington P, Brier T, Datta-Mannan A. Monoclonal antibodies: past, present and future. *Handb Exp Pharmacol*. 2019; 260: 81-141.
 64. Connor EM. Palivizumab, a humanized Respiratory Syncytial Virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from Respiratory Syncytial Virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*. 1998; 102 (3): 531-537.
 65. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to Respiratory Syncytial Virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003; 143 (4): 532-540.
 66. Sun M, Lai H, Na F, Li S, Qiu X, Tian J, 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-e230023.
 67. Gonzales T, Bergamasco A, Cristarella T, Goyer C, Wojdyla M, Oladapo A, et al. Effectiveness and safety of palivizumab for the prevention of serious lower respiratory tract infection

- caused by Respiratory Syncytial Virus: a systematic review. *Am J Perinatol.* 2024; 41 (S 01): E1107-E1115.
68. Maheshwari A, Singh S, Namazova I, Benjamin JT, Wang Y. Respiratory Syncytial Virus infections in neonates: a persisting problem. *Newborn (Clarksville, Md).* 2023; 2 (3): 222-234.
 69. Brady MT, Byington CL, Davies HD, Edwards KM, Jackson MA, Maldonado YA, et al. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for Respiratory Syncytial Virus infection. *Pediatrics.* 2014; 134 (2): 415-420.
 70. Caserta MT, O'Leary ST, Muñoz FM, Ralston SL. Palivizumab prophylaxis in infants and young children at increased risk of hospitalization for Respiratory Syncytial Virus infection. *Pediatrics.* 2023; 152 (1): e2023061803.
 71. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. *Red Book: 2024-2027 Report of the Committee on infectious diseases.* Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH. American Academy of Pediatrics 345 Park Blvd, Itasca, IL 60143; 2024.
 72. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Virus respiratorio sincitial en América Latina y el Caribe. Revisión de la literatura y perspectiva regional consenso de la Sociedad Latinoamericana De Infectología Pediátrica.* SLIPE. 2024. p. 39-40.
 73. Noor A, Krilov LR. A historical perspective on Respiratory Syncytial Virus prevention: a journey spanning over half a century from the setback of an inactive vaccine candidate to the success of passive immunization strategy. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2024; 13 (Supplement_2): S103-S109.
 74. Domachowske JB, Anderson EJ, Goldstein M. The future of Respiratory Syncytial Virus disease prevention and treatment. *Infect Dis Ther.* 2021; 10 (1): 47-60.
 75. Viguria N, Navascués A, Juanbeltz R, Echeverría A, Ezpeleta C, Castilla J. Effectiveness of palivizumab in preventing respiratory syncytial virus infection in high-risk children. *Hum Vaccin Immunother.* 2021; 17 (6): 1867.
 76. Ruiz-Galiana J, Cantón R, Ramos PDL, García-Botella A, García-Lledó A, Hernández-Sampelayo T, et al. Respiratory Syncytial Virus: a new era. *Rev Esp Quimioter.* 2024; 37 (2): 134-148.
 77. World Health Organization. WHO preferred product characteristics for Respiratory Syncytial Virus (RSV) vaccines. 2017. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
 78. Gunatilaka A, Giles ML. Maternal RSV vaccine development. Where to from here? *Hum Vaccin Immunother.* 2021; 17 (11): 4542-4548.
 79. Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Muñoz FM, Trenholme AA, Simoes EAF, et al. Respiratory Syncytial Virus vaccination during pregnancy and effects in infants. *N Engl J Med.* 2020; 383 (5): 426-439.
 80. Dieussaert I, Hyung Kim J, Luik S, Seidl C, Pu W, Stegmann JU, et al. RSV Prefusion F protein-based maternal vaccine - Preterm birth and other outcomes. *N Engl J Med.* 2024; 390 (11): 1009-1021.
 81. Muñoz FM, Swamy GK, Hickman SP, Agrawal S, Piedra PA, Glenn GM, et al. Safety and immunogenicity of a Respiratory Syncytial Virus Fusion (F) protein nanoparticle vaccine in healthy third-trimester pregnant women and their infants. *J Infect Dis.* 2019; 220 (11): 1802-1815.
 82. FDA. September 12, 2023 Summary basis for regulatory action - ABRYSVO. 2023. Available in: <https://www.fda.gov/media/172126/download>
 83. Schwarz TF, Johnson C, Grigat C, Apter D, Csonka P, Lindblad N, et al. Three dose levels of a maternal Respiratory Syncytial Virus vaccine candidate are well tolerated and immunogenic in a randomized trial in nonpregnant women. *J Infect Dis.* 2022; 225 (12): 2067-2076.
 84. Simoes EAF, Center KJ, Tita ATN, Swanson KA, Radley D, Houghton J, et al. Prefusion F protein-based Respiratory Syncytial Virus immunization in pregnancy. *N Engl J Med.* 2022; 386 (17): 1615-1626.
 85. Bebia Z, Reyes O, Jeanfreau R, Kantele A, De Leon RG, Sánchez MG, 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.
 86. Phijffer EW, de Bruin O, Ahmadizar F, Bont LJ, Van der Maas NAT, Sturkenboom MCJM, et al. Respiratory Syncytial Virus vaccination during pregnancy for improving infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024; 2024 (5).
 87. Respiratory Syncytial Virus: the green book, Chapter 27a, UK Health Security Agency. Gateway number 2024320. Available in: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/669a5e37ab418ab05559290d/Green-book-chapter-27a-RSV-18_7_24.pdf
 88. Abrysvo [Internet]. European Medicines Agency (EMA). [citado el 10 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo>
 89. ACOG. Maternal Respiratory Syncytial Virus Vaccination. 2024. Available in: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2023/09/maternal-respiratory-syncytial-virus-vaccination>
 90. Dagan R, Hammitt LL, Nuñez BS, Cots MB, Bosheva M, Madhi SA, et al. Infants receiving a single dose of nirsevimab to prevent RSV do not have evidence of enhanced disease in their second RSV season. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2024; 13 (2): 144.
 91. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in Infants. *N Engl J Med.* 2023; 389 (26): 2425-2435.
 92. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med.* 2020; 383 (5): 415-425.
 93. Domachowske J, Madhi SA, Simoes EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al. Safety of nirsevimab for RSV in infants with heart or lung disease or prematurity. *N Engl J Med.* 2022; 386 (9): 892-894.
 94. Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI, Pardo-Seco J, Pérez-Martínez O, Otero-Barrós MT, 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; 24 (8): 817-828.
 95. Coma E, Martínez-Marcos M, Hermosilla E, Mendioroz J, Refié A, Fina F, et al. Effectiveness of nirsevimab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus-related outcomes in hospital and primary care settings: a retrospective cohort study in infants in Catalonia (Spain). *Arch Dis Child.* 2024; 109 (9): 736-741.
 96. Moline HL, Tannis A, Toepfer AP, Williams JV, Boom JA, Englund JA, et al. Early estimate of nirsevimab effectiveness for prevention of Respiratory Syncytial Virus-associated hospitalization among infants entering their first Respiratory Syncytial Virus season - New Vaccine Surveillance Network, October 2023-February 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024; 73 (9): 209-214.

97. Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, Roper LE, Brooks O, Sánchez PJ, et al. Use of nirsevimab for the prevention of Respiratory Syncytial Virus disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023; 72 (34): 920-925.
98. ClinicalTrials.gov. Efficacy and safety of clesrovimab (MK-1654) in infants (MK-1654-004). 2024. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04767373>

Financiamiento: AMIP.

Conflicto de intereses: ninguno.

Correspondencia:

Francisco Otero Mendoza

E-mail: droterom@yahoo.com