

Virus sincicial respiratorio en niños nacidos prematuros: 19 años de vigilancia epidemiológica activa en un hospital pediátrico

Respiratory syncytial virus in preterm infants: 19 years of active epidemiological surveillance in a children's hospital

Dra. Ángela Gentile^a, Dra. María F. Lucion^a, Dra. María del Valle Juárez^a, Dra. Vanesa Castellano^a, Dra. Julia Bakir^a, Dra. Anabella Pacchiotti^a, Dra. María S. Areso^a, Dra. Mariana Viegas^b, Lic. Stephanie Goya^b y Dra. Alicia Mistchenko^{b,c}

RESUMEN

Introducción. El virus sincicial respiratorio (VSR) es el principal agente causal de la infección respiratoria aguda baja (IRAB) en pediatría. Los niños prematuros tienen mayor riesgo de complicaciones asociadas con esta infección. Los objetivos fueron describir y comparar las características clínicas y epidemiológicas asociadas a IRAB por VSR en niños/as nacidos pretérmino y a término, y establecer predictores de letalidad en los prematuros.

Métodos. Estudio prospectivo, transversal, de pacientes ingresados por IRAB, en el período 2000-2018. El diagnóstico virológico se realizó mediante inmunofluorescencia indirecta o reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa de aspirados nasofaríngeos. Se registraron las características clínico-epidemiológicas. Se desarrolló un modelo de regresión logística múltiple para establecer los predictores de letalidad en prematuros.

Resultados. Se incluyeron 16 018 casos de IRAB; 13 545 (el 84,6 %) fueron estudiados; 6047 (el 45 %) positivos; VSR predominó en el 81,1 % (4907); mostró un patrón epidémico estacional; el 14 % (686) fueron prematuros.

Los prematuros mostraron mayor frecuencia de comorbilidades, antecedentes respiratorios perinatales, cardiopatía congénita, desnutrición, enfermedad respiratoria crónica, displasia broncopulmonar, hospitalización previa por IRAB y enfermedad neurológica crónica ($p < 0,001$); requirieron más cuidados intensivos, mayor tiempo de internación y mayor tasa de letalidad ($p < 0,01$). La cardiopatía congénita fue predictor independiente de letalidad por VSR en prematuros [OR 3,67 (1,25-10,8), $p = 0,01$].

Conclusión. VSR mostró un patrón epidémico, afectó a prematuros con ciertas comorbilidades con mayor morbimortalidad que los de término. La letalidad por VSR en prematuros se asoció con la cardiopatía congénita.

Palabras clave: infecciones del sistema respiratorio, virus sincicial respiratorio, recién nacido prematuro, epidemiología.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.386>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.386>

- a. Epidemiología, División de Promoción y Protección de la Salud.
- b. Virología, Laboratorio. Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- c. Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. María F. Lucion:
flor_lucion@yahoo.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 2-12-2019

Aceptado: 30-3-2020

Cómo citar: Gentile Á, Lucion MF, Juárez MV, Castellano V, et al. Virus sincicial respiratorio en niños nacidos prematuros: 19 años de vigilancia epidemiológica activa en un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):386-392.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) en los niños/as son una de las causas más frecuentes de consulta médica, ausentismo escolar, complicaciones y hospitalización infantil.^{1,2} En nuestro país, las afecciones respiratorias constituyen la tercera causa de mortalidad en los menores de 5 años luego de las afecciones perinatales y las anomalías congénitas.^{3,4}

El virus sincicial respiratorio (VSR) es el principal agente causal de bronquiolitis y neumonía en los lactantes y los niños en todo el mundo.⁴ Por un lado, la mayor parte de los lactantes previamente sanos que padecen una IRAB por VSR no requieren internación o, en caso de necesitarla, es por períodos breves (menores de 5 días).^{2,5} Por el otro, existen poblaciones pediátricas con alto riesgo de desarrollar enfermedad grave por VSR, como los lactantes prematuros, con diagnóstico de displasia broncopulmonar, cardiopatías congénitas con compromiso hemodinámico, enfermedad neuromuscular y ciertas entidades con inmunodeficiencia.^{2,6-11}

Las tasas de hospitalización son elevadas en los niños menores de 5 años, pero son aún mayores en los menores de 6 meses y en los

lactantes prematuros menores de 1 año.¹² Hasta el momento, no existe terapia antiviral disponible ni vacuna eficaz aprobada para su prevención.

La evaluación del riesgo de morbilidad y mortalidad en los niños nacidos pretérmino es de considerable importancia, para una oportuna toma de decisiones relacionadas con medidas de prevención, diagnóstico precoz y manejo adecuado de los casos. Los objetivos del presente estudio fueron describir y comparar las características clínicas y epidemiológicas asociadas a IRAB por VSR en niños/as nacidos pretérmino y a término, y establecer predictores de letalidad en los prematuros con IRAB por VSR.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio de corte transversal prospectivo y analítico de casos de IRAB en niños hospitalizados en un hospital pediátrico.

POBLACIÓN

Los datos analizados fueron obtenidos en el marco del Programa de Vigilancia Epidemiológica (PVE) activa de las IRAB del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG) durante los años 2000-2018. Los datos fueron obtenidos de manera prospectiva a través de una ficha epidemiológica de los pacientes hospitalizados en las salas de Internación Clínica y de Cuidados Intermedios e Intensivos del Hospital.

Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes internados por IRAB por VSR adquirida en la comunidad en el HNRG durante los años 2000-2018 inclusive.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes internados por otra causa que desarrollaron IRAB en el transcurso de dicha internación.

Definiciones clínicas de caso

La IRAB¹³ incluyó las siguientes entidades:

- Bronquiolitis: primer episodio de sibilancias asociado a evidencia clínica de infección viral en un niño menor de 2 años. Se trataba de una inflamación aguda y difusa de las vías aéreas inferiores, de naturaleza infecciosa, expresada clínicamente por obstrucción de la vía aérea pequeña.
- Neumonía: infección aguda del parénquima pulmonar con signos clínicos de ocupación alveolar.

El diagnóstico virológico se realizó por inmunofluorescencia indirecta (IFI) o reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (*reverse transcription polymerase chain reaction*; RT-PCR, por sus siglas en inglés) de aspirados nasofaríngeos tomados dentro de las primeras 48 horas del ingreso. Las muestras se obtuvieron con sonda nasogástrica K-30 introducida a través de las narinas y fueron remitidas en forma inmediata al Laboratorio de Virología del Hospital. Se definió nacido prematuro a la edad gestacional menor de 37 semanas.

Selección y tamaño de la muestra

Los pacientes fueron incluidos de manera consecutiva durante el período de estudio. Se estimó como tamaño muestral suficiente un mínimo de 10 eventos por cada variable para incluir en un modelo múltiple.

Recolección de los datos

En la ficha epidemiológica, se recabaron los siguientes datos: fecha de ingreso, datos demográficos (edad, sexo, procedencia), forma de presentación clínica (bronquiolitis, neumonía focal, multifocal o con derrame), internaciones anteriores relacionadas con patología respiratoria, reinternación del mismo episodio, comorbilidades, antecedentes perinatólogicos. Complicaciones durante la internación y evolución (alta, traslado a otros centros, defunción), tratamiento y tiempo de hospitalización. Como comorbilidades, se consideraron la enfermedad respiratoria crónica o recidivante, desnutrición, cardiopatía congénita, enfermedades genéticas, neurológicas e inmunosupresión.

Como enfermedad respiratoria crónica o recidivante, se registró la presencia de alguna de las siguientes patologías: bronquitis obstructiva recidivante (BOR) o asma, reflujo gastroesofágico, fibrosis quística del páncreas, displasia broncopulmonar, neumonías recurrentes y laringitis recurrente. Se definió BOR la ocurrencia de dos o más episodios broncoobstructivos.

A partir de 2012, también se registraron datos sobre: edad gestacional, peso al nacer, número de controles durante el embarazo, embarazo de alto riesgo, tabaquismo durante el embarazo y tabaquismo pasivo (criterio de la Organización Mundial de la Salud -OMS-).

Estacionalidad

El inicio y el fin de la temporada de VSR se

calcularon según lo descrito por Panozzo et al., en 2007.¹⁴ El inicio de la temporada se definió como la primera de 2 semanas consecutivas en las que, al menos, 2 muestras dieron positivo para VSR y el porcentaje de positividad fue de, por lo menos, el 10 %. El fin de la temporada se definió como la última de 2 semanas consecutivas en las que, al menos, 2 muestras dieron positivo y el porcentaje de positividad fue de, por lo menos, el 10 %. El resto de los virus se describieron de acuerdo con su distribución por semana epidemiológica.

Análisis estadístico

Se realizó, en primer lugar, una descripción general, calculando, para las variables numéricas, media y desvío estándar o mediana y rango intercuartílico (RIC) según su distribución. Para las variables categóricas, se utilizaron proporciones y sus intervalos de confianza (IC) del 95 %.

Se realizó una regresión logística simple para identificar asociaciones significativas entre la ocurrencia de IRAB por VSR entre prematuros y nacidos a término. Se construyó un modelo de regresión logística múltiple para identificar las variables predictoras de letalidad en los niños prematuros internados por IRAB por VSR.

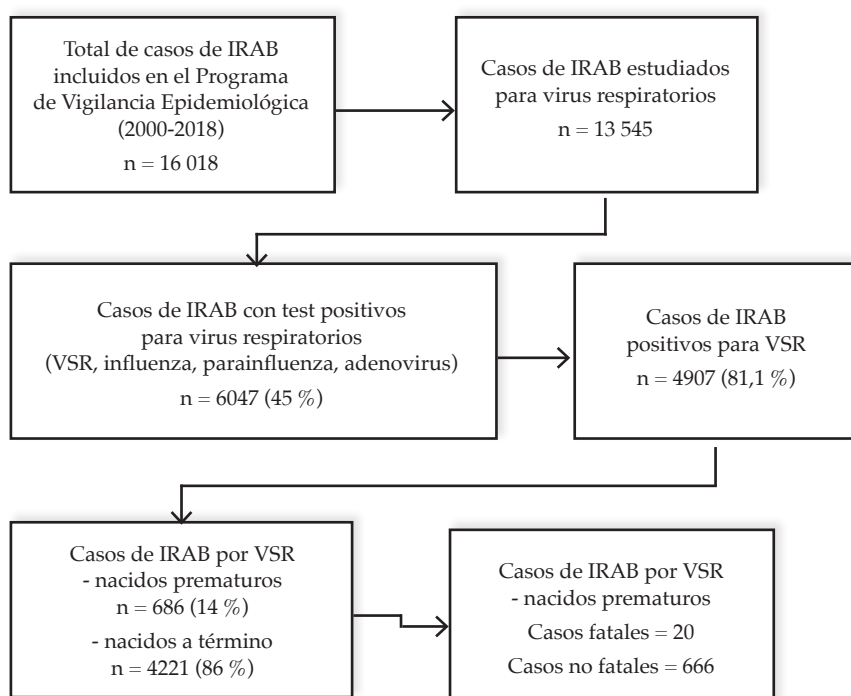
Las variables con asociación significativa en el análisis crudo ($p < 0,2$) y/o aquellas consideradas clínicamente relevantes fueron añadidas una a la vez y solo aquellas asociadas significativamente con letalidad (test de Wald) fueron retenidas en el modelo final. Se utilizó el programa STATA/SE versión 13 para el análisis estadístico. Se utilizó el *odds ratio* (OR) con un IC del 95 % como medida de asociación. El estudio fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación del HNRG.

RESULTADOS

Descripción general de la población

Un total de 16 018 pacientes ingresaron por IRAB adquirida en la comunidad durante un período de 19 años; de ellos, 13 545 (el 85 %) fueron estudiados para virus respiratorios y 6047 (el 45 %) tuvieron resultados positivos (*Figura 1*). El VSR fue el más prevalente durante todo el período estudiado en un 81,1 % (4907). En la *Figura 1*, se describe el flujograma de inclusión de casos y el rescate viral. Las características clínicas de edad gestacional, peso al nacer y antecedentes perinatales de los casos nacidos pretérmino registrados a partir del año 2012 se describen en la *Tabla 1*.

FIGURA 1. Flujograma de la población de casos de infección respiratoria aguda baja incluidos y rescate viral



IRAB: infección respiratoria aguda baja; VSR: virus sincial respiratorio.

Estacionalidad

Los casos de IRAB por VSR mostraron un patrón epidémico estacional que coincidió con los meses de menor temperatura media y mayor humedad relativa, de mayo a julio (Figura 2).

Características clínico-epidemiológicas de la población

Del total de la población incluida en este estudio, hubo un ligero predominio de varones (el 56,5 %) y la mediana de edad fue de 7 meses (RIC: 2-12); casi dos tercios eran lactantes menores de 12 meses y el 42 %, menores de 6 meses. El 14 % (686/4907) fueron casos nacidos pretérmino.

En la Tabla 2, se detallan las características clínico-epidemiológicas de la población y se

comparan los niños nacidos pretérmino y a término. En relación con las complicaciones sufridas durante la hospitalización, estas fueron más frecuentes entre los prematuros. En la Tabla 3, se detalla la evolución durante la internación, complicaciones y letalidad entre los niños nacidos pretérmino y a término.

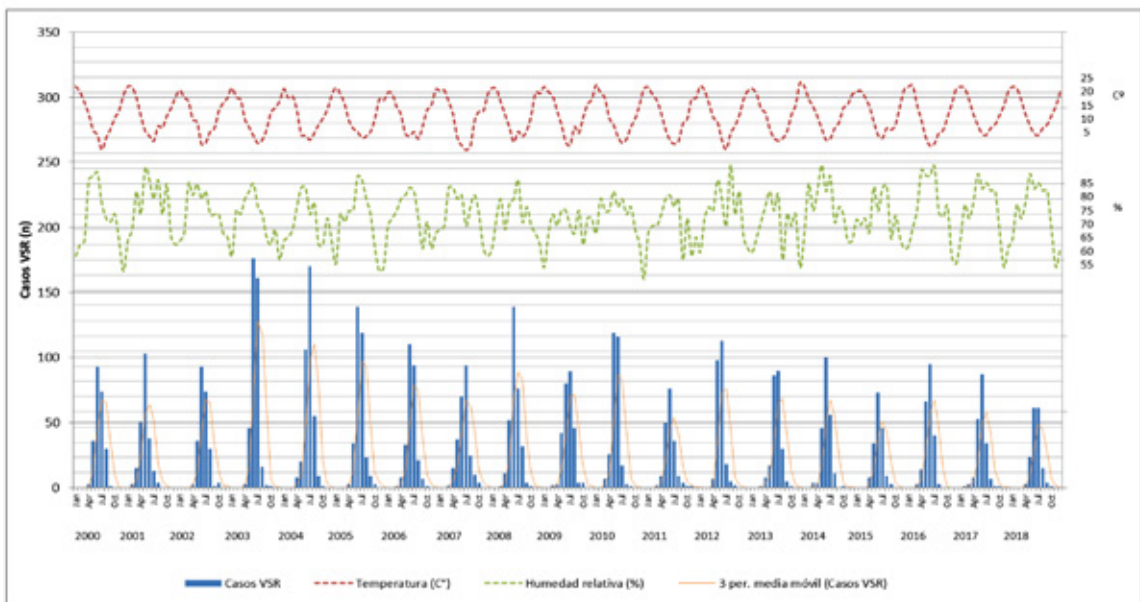
La distribución de las diferentes características clínicas y epidemiológicas de los pacientes prematuros con IRAB por VSR se expresa en la Tabla 4, en la que se comparan los casos fatales y no fatales. En el análisis multivariado, la cardiopatía congénita resultó ser el único factor predictor independiente de letalidad por VSR en prematuros (OR 3,67; IC 95 %: 1,25-10,78; p = 0,017).

Tabla 1. Características clínicas de los casos nacidos pretérmino

| n = 166 | % |
|---|------------------|
| < 28 semanas (prematuros extremos) | 6,63 |
| 28-32 semanas (muy prematuros) | 27,7 |
| 32,1-36,6 semanas (prematuros de moderados a tardíos) | 65,66 |
| Peso al nacer en gramos (mediana, RIC) | 2030 (1500-2500) |
| Controles durante el embarazo (≥ 3) | 93,3 |
| Embarazo de alto riesgo | 38,8 |
| Lactancia materna (actual o hasta los 6 meses) | 35,2 |
| Tabaquismo durante el embarazo | 11,2 |
| Tabaquismo pasivo | 32,4 |

RIC: rango intercuartílico.

Figura 2. Patrón epidémico estacional de los casos de infecciones respiratorias agudas bajas por virus sincial respiratorio, 2000-2018



IRAB: infección respiratoria aguda baja; VSR: virus sincial respiratorio.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, se muestran las características de los pacientes prematuros hospitalizados con IRAB por VSR durante 18 temporadas en un hospital pediátrico de forma sistemática. A lo largo del período estudiado, VSR fue el agente aislado con mayor frecuencia sin

variaciones anuales significativas. El grupo etario más afectado fueron los menores de un año. Estos resultados coincidieron con diferentes estudios epidemiológicos realizados en nuestra región.^{15,16}

La circulación de VSR mostró el patrón epidémico estacional habitual de las regiones de clima templado. El inicio y el fin de la circulación

TABLA 2. Características clínico-epidemiológicas de los casos de infección respiratoria aguda baja por virus sincicial respiratorio ingresados en el Programa de Vigilancia entre 2012 y 2018 con comparación de niños nacidos pretérmino y a término

| Características | Pretérmino (n = 686) | A término (n = 4221) | OR | IC 95 % | p |
|--|-------------------------|-------------------------|------|-----------|--------|
| Sexo (masculino) | 58,2 % | 56,1 % | 1,1 | 0,9-1,3 | 0,28 |
| Edad cronológica en meses (mediana) | 7 (4-13) | 7 (3-12) | 0,22 | | |
| Bronquiolitis | 60,7 % | 61,6 % | 0,9 | 0,8-1,1 | 0,65 |
| Comorbilidades | 56,3 % | 38,6 % | 2,1 | 1,7-2,4 | <0,001 |
| Antecedentes respiratorios perinatales | 46,7 % | 5,4 % | 15,3 | 12,6-18,8 | <0,001 |
| Cardiopatía congénita | 8,4 % | 5,7 % | 1,5 | 1,1-2,0 | 0,005 |
| Desnutrición | 9,9 % | 3,7 % | 2,8 | 2,1-3,8 | <0,001 |
| Enfermedad respiratoria crónica | 41,5 % | 28,9 % | 1,7 | 1,5-2,1 | <0,001 |
| Displasia broncopulmonar | 7 % | 0,07 % | 98,7 | 32,2-401 | <0,001 |
| Inmunosupresión | 1 % | 2,1 % | 0,5 | 0,2-1,1 | 0,06 |
| Enfermedad neurológica crónica | 7,4 % | 3,6 % | 2,1 | 1,5-2,9 | <0,001 |
| Hospitalización previa por IRAB | 42,6 % | 24 % | 2,3 | 1,9-2,7 | <0,001 |
| Re-internación | 4,8 % | 3,1 % | 1,6 | 1,1-2,3 | 0,02 |

IRAB: infección respiratoria aguda baja; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

TABLA 3. Evolución durante la internación, complicaciones y letalidad de los casos de infección respiratoria aguda baja por virus sincicial respiratorio ingresados en el Programa de Vigilancia entre 2012 y 2018 que compara a niños nacidos pretérmino y a término

| Evolución | Pretérmino (n = 686) | A término (n = 4221) | OR | IC 95 % | p |
|--|-------------------------|-------------------------|-----|-----------|---------|
| Tiempo de internación en días (mediana, RIC) | 8 (5-11) | 7 (5-10) | | | < 0,001 |
| Requerimientos de cuidados intensivos | 11 % | 7,7 % | 1,5 | 1,14-1,95 | 0,003 |
| Infección asociada al cuidado de la salud | 7,9 % | 6,0 % | 1,3 | 0,98-1,8 | 0,078 |
| Letalidad | 2,9 % | 1,5 % | 2,0 | 1,18-3,28 | 0,012 |

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; RIC: rango intercuartílico.

TABLA 4. Características clínico-epidemiológicas, complicaciones y letalidad en niños prematuros con infección respiratoria aguda baja por virus sincicial respiratorio ingresados en el Programa de Vigilancia entre 2012 y 2018 con comparación de casos fatales y no fatales

| | Casos fatales (n = 20) | Casos no fatales (n = 666) | OR | IC 95 % | p | |
|--|---------------------------|-------------------------------|------|---------|-------|-------|
| Sexo (masculino) | 50 % | 58,3 % | 1,4 | 0,57 | 3,40 | 0,607 |
| Edad cronológica en meses (mediana) | 4 (2-7,5) | 8 (4-14) | | | | 0,290 |
| Bronquiolitis | 45 % | 61 % | 0,52 | 0,21 | 1,27 | 0,224 |
| Comorbilidades | 60 % | 56,3 % | 1,16 | 0,46 | 3,02 | 0,920 |
| Antecedentes respiratorios perinatales | 70 % | 46 % | 2,71 | 1,03 | 7,15 | 0,061 |
| Cardiopatía congénita | 25 % | 8 % | 3,81 | 1,33 | 10,91 | 0,023 |
| Desnutrición | 25 % | 9,4 % | 3,2 | 1,13 | 9,22 | 0,052 |
| Enfermedad respiratoria crónica | 35 % | 41,9 % | 0,74 | 0,29 | 1,89 | 0,694 |
| Displasia broncopulmonar | 5 % | 5,9 % | 0,84 | 0,10 | 6,45 | 0,860 |
| Hospitalización previa por IRAB | 50 % | 42,5 % | 1,35 | 0,55 | 3,29 | 0,660 |
| Enfermedad neurológica crónica | 10 % | 7,27 % | 1,4 | 0,31 | 6,28 | 0,979 |

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; IRAB: infección respiratoria aguda baja.

viral se registraron durante las semanas epidemiológicas 18 y 33, respectivamente, lo que coincidió con los meses de menor temperatura media y mayor humedad relativa en Buenos Aires (mayo-julio).¹⁷⁻²⁰ El 14 % de los pacientes con infección por VSR fueron pacientes nacidos pretérmino, semejante a lo descrito en otros estudios.^{7,15,18,21}

En comparación con los recién nacidos a término, los prematuros con infección por VSR presentaron, en mayor proporción, afecciones subyacentes, como enfermedad respiratoria neonatal, displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita, desnutrición y enfermedad neurológica crónica, hospitalización previa de causa respiratoria, así como también fueron rehospitalizados con mayor frecuencia.^{2,5-8,22} Asimismo, presentaron un perfil de mayor gravedad con requerimiento de cuidados intensivos y tiempo de internación más prolongado, como lo descrito en la bibliografía.²³⁻²⁵ En nuestra serie, la tasa de letalidad se duplicó en relación con los nacidos a término.

Diversos trabajos evaluaron la edad gestacional y otros factores socioambientales como determinantes de gravedad de la enfermedad en el primer año de vida.^{12,19,26} Lamentablemente, como no se han registrado datos de edad gestacional en toda la serie, no se pudo incluir esta variable en el análisis. Sin embargo, cabe mencionar la mayor proporción de prematuros de moderados a tardíos, la alta adherencia a los controles durante el embarazo, la baja proporción de lactancia materna y un porcentaje de tabaquismo pasivo considerable en nuestra población.

Una de las fortalezas de este estudio radica en su diseño metodológico, una vigilancia activa prospectiva basada en datos epidemiológicos sólidos, una muestra lo suficientemente grande como para permitir conclusiones estadísticas sólidas y datos individuales de cada paciente. Además, la inmunofluorescencia indirecta es la prueba recomendada para la detección rápida y el diagnóstico de virus respiratorios como método de tamizaje en la población pediátrica. Este método se usa ampliamente porque es una prueba simple, rápida y de bajo costo con alta especificidad y sensibilidad para la detección de los virus que, generalmente, causan IRAB.²⁷⁻³⁰

Como limitación, este estudio se realizó en un solo centro, un hospital de tercer nivel de atención, por lo que la complejidad de los pacientes incluidos hace que sea difícil extrapolar

los resultados a la población general. La alta proporción de comorbilidades en dichos pacientes quizás sobreestime los síntomas y gravedad del VSR cuando se analizan las complicaciones. Por lo tanto, al tratarse de un estudio de base hospitalaria, no es posible inferir resultados en la población general por no ser esta representativa. En este estudio, solo la presencia de cardiopatía mostró asociación con letalidad en prematuros en el análisis multivariado; sin embargo, estos resultados podrían ser diferentes en estudios a gran escala o con mayor número de eventos.

El único método de profilaxis contra VSR disponible es el palivizumab, útil para prevenir la enfermedad grave por VSR en los recién nacidos prematuros extremos o aquellos con cardiopatía congénita o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.⁶ Hay, aproximadamente, un total de 60 estrategias en desarrollo entre vacunas y anticuerpos monoclonales humanizados contra el VSR, de las cuales 16 están en ensayos de fase 1-3.^{31,32}

CONCLUSIONES

En conclusión, el VSR mostró un patrón epidémico (mayo-julio) y afectó a niños prematuros con ciertas comorbilidades, con cuadros de mayor gravedad, más complicaciones y mayor letalidad que los nacidos a término. La letalidad por VSR en los niños prematuros se asoció con cardiopatía congénita.

Estos datos epidemiológicos, al igual que todos los estudios que se están realizando globalmente, serán fundamentales para trabajar en la prevención de la infección por VSR con vacunas específicas, optimizar edades y esquemas de administración, y luego evaluar su efectividad y ajustar, así, las políticas de salud. ■

REFERENCIAS

1. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité de Infectología Pediátrica. Sincicial Respiratorio. En: *Libro Azul de Infectología Pediátrica*. 4^a ed. Buenos Aires: FUNDASAP; 2012. Págs.413-7.
2. American Academy of Pediatrics. Respiratory Syncytial Virus. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. Págs.682-92.
3. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Información Básica, año 2017. Estadísticas Vitales Serie 5, N° 61. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2019. [Acceso: 30 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2019/01/Serie5Nro61.pdf>.
4. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial

- virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017; 390(10098):946-58.
5. Sommer C, Resch B, Simoes EA. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J*. 2011; 5:144-54.
 6. Fernández Jonusas S, Albas Maubett D, Satragno D, Adriana Cattaino, et al. Recomendaciones sobre el uso de palivizumab. Actualización 2015. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(1):84-8.
 7. García CG, Bhole R, Soriano Fallas A, Trost M, et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non- RSV bronchiolitis. *Pediatrics*. 2010; 126(6):e1453-60.
 8. Andres S, Bauer G, Rodríguez S, Novali L, et al. Hospitalization due to respiratory syncytial virus infection in patients under 2 years of age with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr (Rio J)*. 2012; 88(3):246-52.
 9. Wilkesmann A, Ammann RA, Schildgen O, Eis-Hübinger AM, et al. Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(6):485-91.
 10. Gentile A, Lucion MF, Juarez MDV, Areso MS, 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):589-94.
 11. Fauroux B, Simões EAF, Checchia PA, Paes B, et al. The Burden and Long-term Respiratory Morbidity Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Childhood. *Infect Dis Ther*. 2017; 6(2):173-97.
 12. Stein RT, Bont LJ, Zar H, Polack FP, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52(4):556-69.
 13. Ministerio de Salud del GCBA. Gerencia Operativa de Epidemiología. Dirección General de Informática Clínica, Estadística y Epidemiología. Subsecretaría de Planificación Sanitaria. Actualización en vigilancia de infecciones respiratorias agudas 2017, CABA. Memo 9 de Junio 2017. [Acceso: 30 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/memorespiratorias_actualizacion_20170609.pdf.
 14. Panozzo CA, Fowlkes AL, Anderson LJ. Variation in timing of respiratory syncytial virus outbreaks: lessons from national surveillance. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(11 Suppl):S41-5.
 15. Piñeros JG, Baquero H, Bastidas J, García J, et al. Respiratory syncytial virus infection as a cause of hospitalization in population under 1 year in Colombia. *J Pediatr (Rio J)*. 2013; 89(6):544-8.
 16. Gamiño-Arroyo AE, Moreno-Espinosa S, Llamas-Gallardo B, Ortiz-Hernández AA, et al. Epidemiology and clinical characteristics of respiratory syncytial virus infections among children and adults in Mexico. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017; 11(1):48-56.
 17. Gurgel RQ, Bezerra PG, Duarte Mdo C, Moura AA, et al. Relative frequency, Possible Risk Factors, Viral Codetection Rates, and Seasonality of Respiratory Syncytial Virus Among Children With Lower Respiratory Tract Infection in Northeastern Brazil. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(15):e3090.
 18. Kamigaki T, Chaw L, Tan AG, Tamaki R, et al. Seasonality of Influenza and Respiratory Syncytial Viruses and the Effect of Climate Factors in Subtropical-Tropical Asia Using Influenza-Like Illness Surveillance Data, 2010-2012. *PLoS One*. 2016; 11(12):e0167712.
 19. Viegas M, Barrero PR, Maffey AF, Mistchenko AS. Respiratory viruses seasonality in children under five years of age in Buenos Aires, Argentina: a five-year analysis. *J Infect*. 2004; 49(3):222-8.
 20. Lucion MF, Juárez MV, Viegas M, Castellano V, et al. Virus respiratorio sincicial. Patrón clínico epidemiológico en niños internados en un hospital pediátrico durante los años 2000-2013. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(5):397-404.
 21. Resch B, Gusenleitner W, Müller W. The impact of respiratory syncytial virus infection: a prospective study in hospitalized infants younger than 2 years. *Infection*. 2002; 30(4):193-7.
 22. Sheridan Pereira M, Murphy J, Sloan J, Crispino G, et al. Respiratory syncytial virus preterm (32-36 completed weeks of gestation) risk estimation measure for RSV hospitalization in Ireland: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35(1):19-24.
 23. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009; 360(6):588-98.
 24. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. 2013; 132(2):e341-8.
 25. McLaurin KK, Farr AM, Wade SW, Diakun DR, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization outcomes and costs of full-term and preterm infants. *J Perinatol*. 2016; 36(11):990-6.
 26. Straňák Z, Saliba E, Kosma P, Posfay-Barbe K, et al. Predictors of RSV LRTI Hospitalization in Infants Born at 33 to 35 Weeks Gestational Age: A Large Multinational Study (PONI). *PLoS One*. 2016; 11(6):e0157446.
 27. Sadeghi C, Aebi C, Gorgievski-Hrisoho M, Mühlemann K, et al. Twelve years' detection of respiratory viruses by immunofluorescence in hospitalized children: impact of the introduction of a new respiratory picornavirus assay. *BMC Infect Dis*. 2011; 11:41.
 28. Portillo C, Cruz J. Implementación del método rápido de diagnóstico de virus por inmunofluorescencia en niños hospitalizados por infecciones respiratorias agudas. *Arch Argent Pediatr*. 2000; 98(2):99-102.
 29. Griffin MR, Walker FJ, Iwane MK, Weinberg GA, et al. Epidemiology of respiratory infections in young children: insights from the new vaccine surveillance network. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23(11 Suppl):S188-92.
 30. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375(9725):1545-55.
 31. Anderson LJ. Respiratory syncytial virus vaccine development. *Semin Immunol*. 2013; 25(2):160-71.
 32. Lucion MF, Viegas M, Gentile A. VSR: un futuro promisorio en vacunas. *Rev Hosp Niños (B. Aires)*. 2018; 60(268):118-24.