

# **SEGUNDO SEMINARIO OBSERVATORIO VRS LATAM**

**Epidemiología y Políticas Públicas – 24 de agosto 2023**

En el segundo seminario del Observatorio Latinoamericano de Virus Sincial (VRS) se resaltó la carencia de un enfoque específico para la vigilancia del VRS en América Latina, complicando la identificación de la carga de enfermedad. Se analizó la “deuda inmunológica” post-pandemia, evidenciando un aumento en las tasas de positividad en varios países, lo que subraya la necesidad de mejorar las estrategias de diagnóstico y muestreo. Se presentaron nuevos tratamientos, como el anticuerpo monoclonal Nirsevimab y una reciente vacuna, que brindan esperanza en la prevención de infecciones por VRS, especialmente en poblaciones vulnerables. El seminario concluyó con un llamado a la colaboración regional y a la implementación de políticas públicas efectivas para abordar el VRS.

## **Introducción general**

Al momento de iniciar el segundo seminario del Observatorio Latinoamericano de Virus Sincial, el doctor Dino Sepúlveda presentó una actualización sobre las actividades del Observatorio, un proyecto académico liderado por Johanna Acevedo, investigadora de la Universidad del Desarrollo en Chile

El Observatorio Latinoamericano de Virus Sincial tiene como objetivo identificar las mejores prácticas y estrategias para enfrentar las epidemias de virus respiratorio sincial (VRS) en América Latina. Los investigadores del Observatorio se centran en recopilar información sobre políticas sanitarias, vigilancia, prevención y gestión del VRS en la región. El doctor Sepúlveda informó que ya han publicado un informe sobre estrategias de vigilancia y planean compartir más información epidemiológica durante el seminario. También elaborarán un boletín con la información más reciente y esperan presentar propuestas de intervenciones para octubre de 2023.

## **Conferencia n.1. Vigilancia Epidemiológica del Virus Respiratorio Sincial en 10 países de LATAM**

El doctor Dino Sepúlveda, investigador del Observatorio Latinoamericano de Virus Sincicial, presenta las conclusiones clave del informe de vigilancia epidemiológica sobre el VRS en diez países de América Latina.



- El informe se elaboró utilizando información de los sitios web gubernamentales, en el marco de las actividades del Observatorio. Este se encuentra disponible en la página web y será complementado con entrevistas a actores clave de cada país e información sobre otras políticas públicas relevantes. La principal limitación para la elaboración de este documento ha sido la falta de actualización en algunas páginas web gubernamentales y la insuficiencia de detalles en ciertos casos.
- Como antecedente, se señala que el VRS generalmente se monitoriza a través de una vigilancia subsumida o incorporada a la de influenza y la vigilancia de las enfermedades respiratorias agudas graves.

**Modalidades de vigilancia de influenza  
(Protocolo Genérico de OPS/CDC)**

• **Vigilancia de:**

- Enfermedad tipo Influenza (ETI) en paciente ambulatorio;
- Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG) y mortalidad por IRAG en paciente hospitalizado.

**Vigilancia Centinela**

• **Vigilancia de:**

- Conglomerado/caso inusitado e imprevisto de IRAG;
- Mortalidad por IRAG inusitada.

**Vigilancia Nacional Intensificada**

Caso	Definición de caso
Infección respiratorio aguda grave (IRAG)	Infección respiratoria aguda con: antecedentes de fiebre o fiebre medida de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ; y tos; con inicio en los últimos 10 días; y requiere hospitalización. (OMS, 2014)
Enfermedad tipo influenza (ETI)	Infección respiratoria aguda con: fiebre medida de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y tos. (OMS, 2014)

Guía operativa para la vigilancia centinela de ETI- IRAG. Washington, D.C.: OPS; 2008. Sistemas de vigilancia de influenza y otros virus respiratorios en las Américas, 2017. Washington, D.C.: OPS; 2017.

- La Organización Panamericana de la Salud (OPS) recomienda la vigilancia de enfermedades respiratorias graves, vigilancia nacional intensificada de brotes y vigilancia ambulatoria. Sin embargo, no hay una vigilancia específica para el VRS.
- Algunos países mantienen una vigilancia activa de enfermedad tipo influenza, mientras que otros aplican una vigilancia más heterogénea para diversas enfermedades respiratorias. Por ejemplo, Colombia, Costa Rica y Guatemala se enfocan en enfermedades similares a la influenza, mientras que México, Panamá, Perú y la República Dominicana tienen enfoques más variados en su vigilancia centinela.
- Existen diferencias en las definiciones y criterios utilizados en estos programas de vigilancia, lo que provoca variaciones en la información disponible y dificulta su análisis.

Definiciones ETI- IRAG 10 países LATAM (Resúmenes sobre la vigilancia epidemiológica y prevención del VRS en 10 países de Latinoamérica)

OMS (2014)	ARGENTINA	BRASIL	CHILE	COLOMBIA	COSTA RICA	GUATEMALA	MEXICO	PANAMA	PERU	DOMINICANA
ETI: IRA con fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y tos	IRA con fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , tos	Individuo con fiebre, aunque sea reportada, acompañada de tos	Fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ axilar y tos,	IRA con fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y tos	Presente o refiera fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	IRA con fiebre medida de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y tos		IRA que presenta fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ y tos	Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ de inicio brusco acompañado de tos	IRA CON fiebre o historia de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , tos y
	Inicio síntomas últimos 10 días	O dolor de garganta, inicio de síntomas últimos 7 días.	Asociado a: mialgias, odinofagia o cefalea	No $> 7$ días de evolución, manejo ambulatorio.	Y, uno de los siguientes: Dolor de garganta o tos, secreción o congestión nasal, ausencia de foco infeccioso bacteriano dentro de los últimos 10 días.	Inicio síntomas últimos 10 días	Últimos 10 días (al menos uno): tos, disnea, fiebre o cefalea, con (al menos uno) mialgias, artralgias, odinofagia, escalofríos, dolor torácico, rinorrea, polipnea, anosmia, disgeusia, conjuntivitis	Inicio síntomas últimos 10 días	O dolor de garganta. Puede acompañarse de mialgias, postración, cefalea o malestar general.	Inicio síntomas últimos 10 días
IRAG IRA con: antecedente de fiebre o fiebre medida de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ; y tos; con inicio últimos 10 días; y requiere hospitalización.	IRA con antecedentes de fiebre o fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y tos, con inicio en los últimos 10 días y requiere hospitalización.			Antecedentes de fiebre y tos no mayor a 10 días, que requiera manejo intrahospitalario.	Historia de fiebre o fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ y, tos, con aparición dentro de los últimos 10 días y, necesidad de hospitalización.	Historia de fiebre o fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y tos, dentro los últimos diez días y que requiere hospitalización.		IRA c/ historia de fiebre o fiebre medida de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ o y tos con inicio de la fiebre en los 10 días previos y que requieren ser hospitalizados.	Paciente con aparición súbita de fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ o historia de fiebre y que presenta: Tos, por el compromiso de su estado general, deberá ser hospitalizado.	IRA con fiebre o historia de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , tos y que haya iniciado síntomas en los últimos 10 días y que requiera hospitalización
		Hospitalizado con fiebre o reportada, acompañada de tos o dolor de garganta y disnea.	Hospitalización por fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , tos, y dificultad respiratoria (criterio clínico).		Tos o dolor de garganta y disnea o dificultad respiratoria		caso sospechoso de ERViral y (alguno): disnea, dolor torácico o desaturación.		O dificultad para respirar	

- El informe completo, con información descargable, puede consultarse en el sitio web del Observatorio.

## Conferencia n.2. Comportamiento del VRS en Latinoamérica, ¿qué pasó con la deuda inmunológica?

Johanna Acevedo, directora del Observatorio Latinoamericano de Virus Sincicial, abordó la distribución del VRS en las Américas y su vigilancia epidemiológica relacionada.



ICIM | UDB  
INSTITUTO DE CIENCIA E INNOVACIÓN EN MEDICINA  
Escuela de Medicina  
Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo

VIRUS SINCICIAL  
OBSERVATORIO LATINOAMERICANO

# Comportamiento del VRS en Latinoamérica, ¿Qué pasó con la deuda inmunológica?

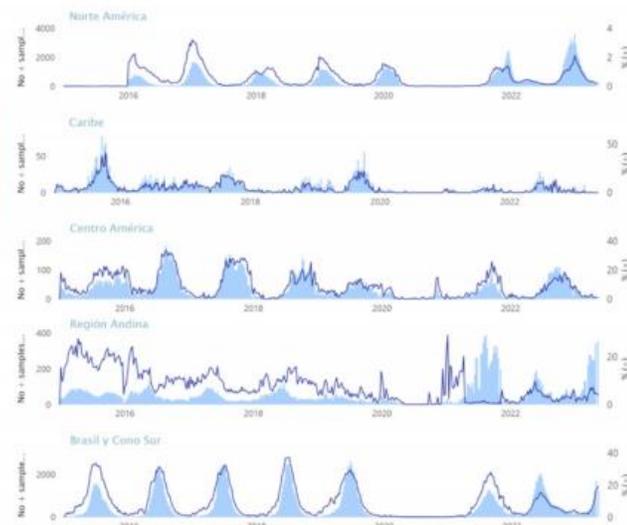
Johanna Acevedo Romo  
Universidad del Desarrollo  
ICIM

- Johanna Acevedo destaca la significativa variación en el número de muestras procesadas por país, con Norteamérica liderando con 4.000 muestras y el Caribe con solo 50. Esta disparidad en el muestreo dificulta el diagnóstico y el reconocimiento de la verdadera carga de la enfermedad en cada país. Por ejemplo, en Norteamérica, donde la cobertura de pruebas es adecuada, se registró un brote secundario de VRS sin que se notificaran casos en otras regiones, como el Caribe, debido a la insuficiencia de pruebas.

## Distribución VRS y porcentaje de positividad subregión. 2016-2023



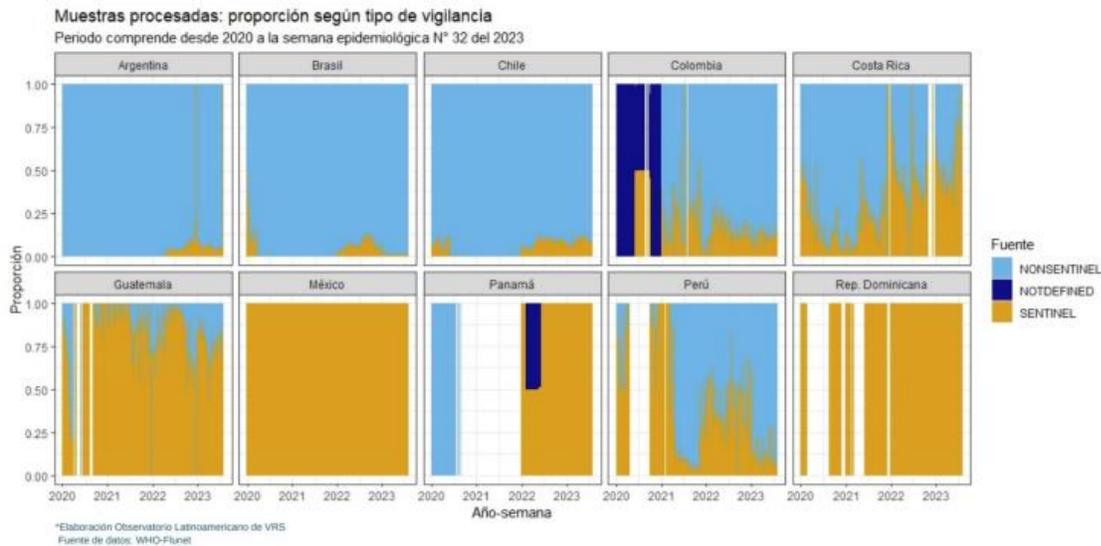
6 junio 2023  
OPS/OMS:  
Recomienda a Estados  
Miembros fortalecer e integrar la  
vigilancia influenza, VRS y SARS-CoV-2



Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Influenza, virus respiratorio sincitial y SARS-CoV-2. 6 de junio de 2023

- El análisis de la vigilancia epidemiológica por países debe comenzar comparando las fuentes de información utilizadas para vigilar el virus en cada país. A pesar de las diferencias en los criterios de diagnóstico y los tipos de muestreo, todos los países tienen algún tipo de vigilancia centinela. No obstante, la proporción de muestras analizadas varía significativamente entre países.

## Comparación de las muestras virológicas de influenza procesadas por país según tipo de vigilancia

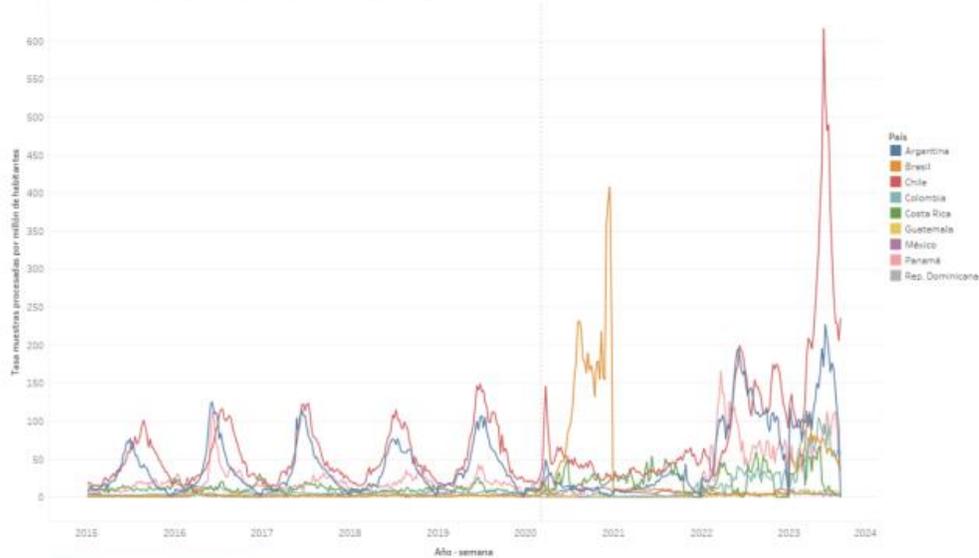


- Se analizan las diferencias en el número de muestras tomadas para la vigilancia del virus respiratorio sincicial (VRS) en varios países latinoamericanos antes y después de la pandemia. Antes de la pandemia, existía una variación significativa en el número de muestras por millón de habitantes, con países como Chile y Argentina superando las 100 muestras.
- Después de la pandemia, todos los países intentaron aumentar sus tasas de muestreo, pero algunos, como México, aún reportan un número bajo de muestras notificadas.

## Tasa de muestras procesadas por VRS según país



Tasa de muestras procesadas por Virus Respiratorio Sincial (VRS), según país de LATAM.  
Periodo comprende desde 2015 hasta la semana epidemiológica N° 32 del 2023.



\*Elaboración Observatorio Latinoamericano de VRS  
Fuente de datos: WHO-FluNet

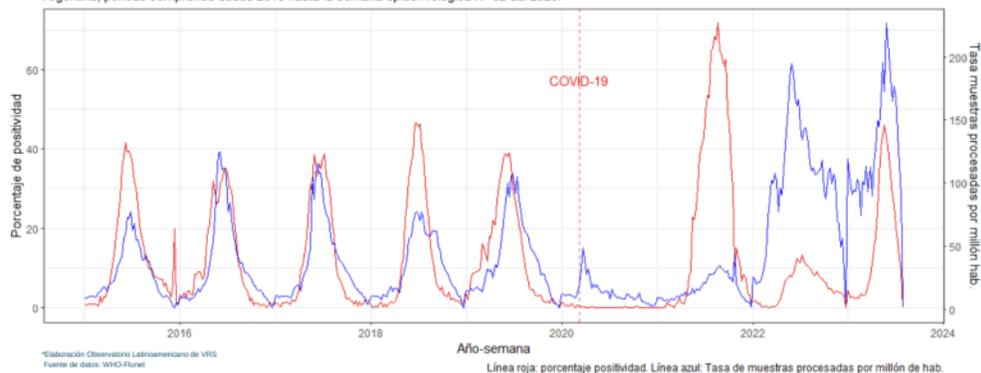
- Se analiza el caso de Argentina, que experimentó un aumento significativo en las tasas de positividad del virus respiratorio sincial (VRS), superando el 50% después de la pandemia. Sin embargo, esta tasa no se mantuvo en 2023, a pesar de que el número de pruebas se duplicó.

## Cobertura de vigilancia y positividad por VRS:



### Argentina

Porcentaje de positividad y tasa de muestras procesadas por Virus Respiratorio Sincial (VRS).  
Argentina, periodo comprende desde 2015 hasta la semana epidemiológica N° 32 del 2023.



\*Elaboración Observatorio Latinoamericano de VRS  
Fuente de datos: WHO-FluNet

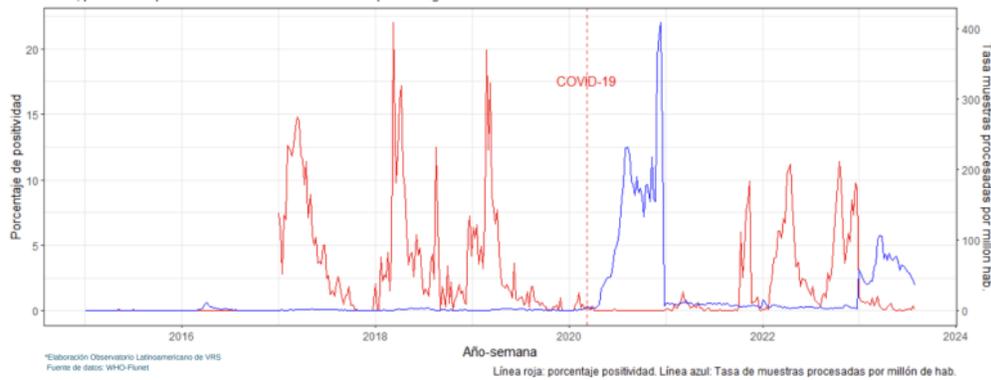
Línea roja: porcentaje positividad. Línea azul: Tasa de muestras procesadas por millón de hab.

- Por otro lado, los datos disponibles no muestran un aumento significativo de las tasas de positividad para el VRS en Brasil durante la pandemia. Sin embargo, esto podría deberse a una falta de aumento en la realización de pruebas o en la búsqueda activa de casos, más que a una baja incidencia real del virus.

### Cobertura de vigilancia y positividad por VRS:



Porcentaje de positividad y tasa de muestras procesadas por Virus Respiratorio Sincial (VRS).  
Brasil, periodo comprende desde 2015 hasta la semana epidemiológica N° 32 del 2023.

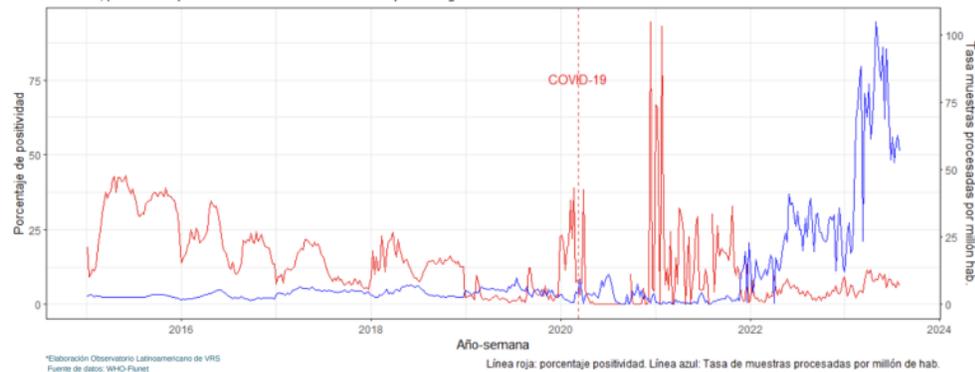


- En Colombia se observó un aumento significativo y temprano en las tasas de positividad después de la pandemia, lo que resalta la necesidad de incrementar la vigilancia.

### Cobertura de vigilancia y positividad por VRS:



Porcentaje de positividad y tasa de muestras procesadas por Virus Respiratorio Sincial (VRS).  
Colombia, periodo comprende desde 2015 hasta la semana epidemiológica N° 32 del 2023.



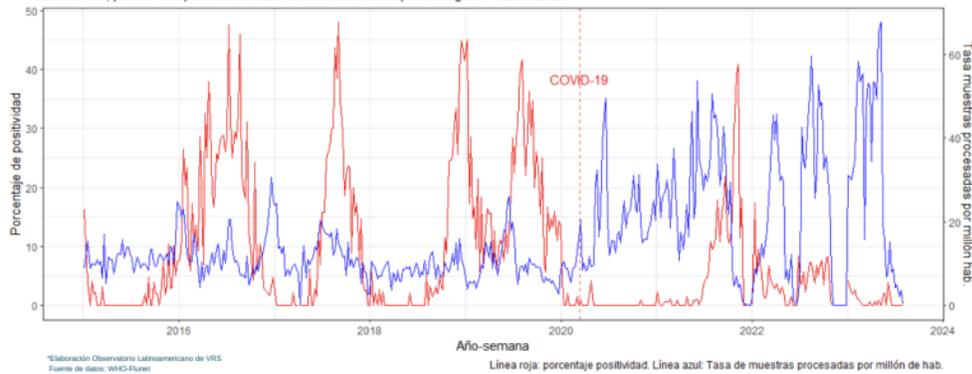
- Costa Rica ha incrementado significativamente su estrategia de detección del virus respiratorio sincial (VRS), pero no ha observado un resurgimiento del virus.

### Cobertura de vigilancia y positividad por VRS:



#### Costa Rica

Porcentaje de positividad y tasa de muestras procesadas por Virus Respiratorio Sincial (VRS).  
Costa Rica, periodo comprende desde 2015 hasta la semana epidemiológica N° 32 del 2023.



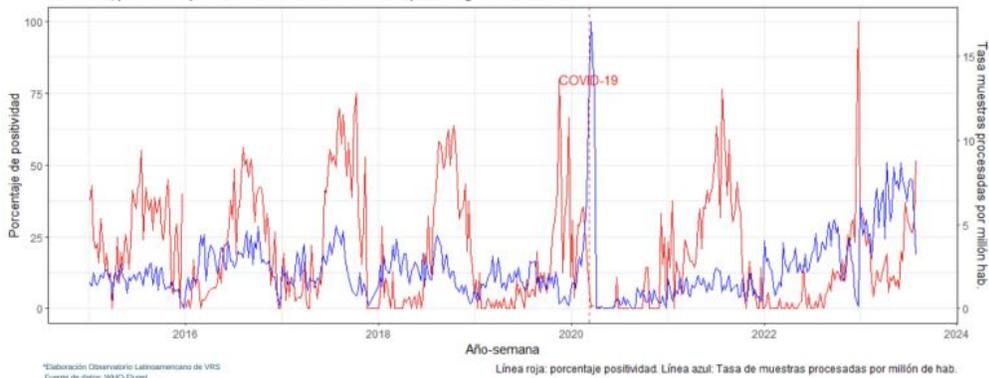
- Guatemala ha realizado esfuerzos mínimos en la detección del virus respiratorio sincial (VRS) y observó un leve aumento de la positividad hacia finales de 2021.

### Cobertura de vigilancia y positividad por VRS:



#### Guatemala

Porcentaje de positividad y tasa de muestras procesadas por Virus Respiratorio Sincial (VRS).  
Guatemala, periodo comprende desde 2015 hasta la semana epidemiológica N° 32 del 2023.



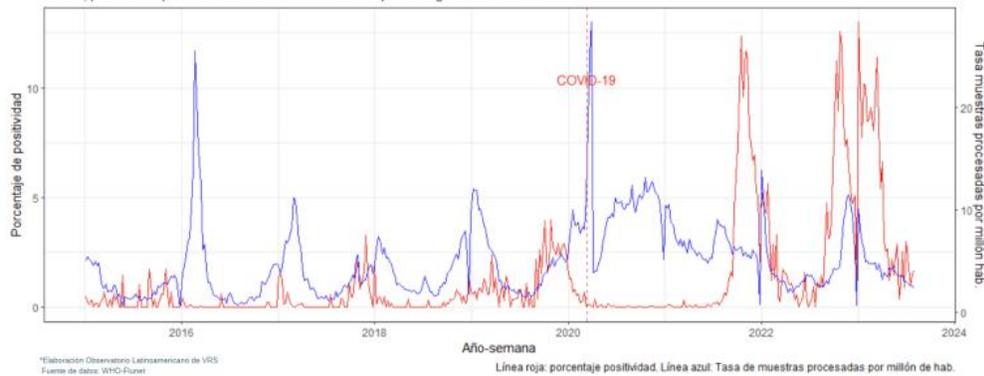
- En México el impacto de la deuda inmunológica post-pandemia fue evidente, con tasas de positividad para el virus respiratorio sincial (VRS) tres veces superiores a las registradas previamente. Sin embargo, los esfuerzos de detección mediante pruebas de laboratorio siguieron siendo discretos.

### Cobertura de vigilancia y positividad por VRS:



 México

Porcentaje de positividad y tasa de muestras procesadas por Virus Respiratorio Sincial (VRS). México, periodo comprende desde 2015 hasta la semana epidemiológica N° 32 del 2023.



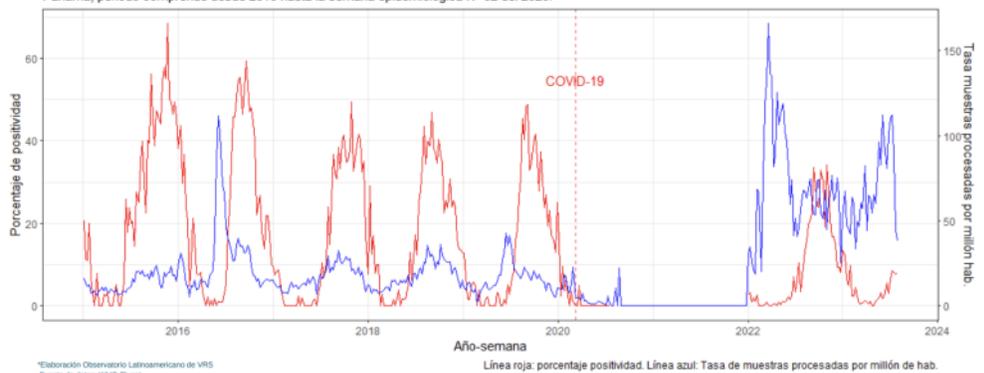
- Panamá ha mejorado significativamente su estrategia de muestreo y ha observado un aumento en el número de casos del virus respiratorio sincial (VRS).

### Cobertura de vigilancia y positividad por VRS:



 Panamá

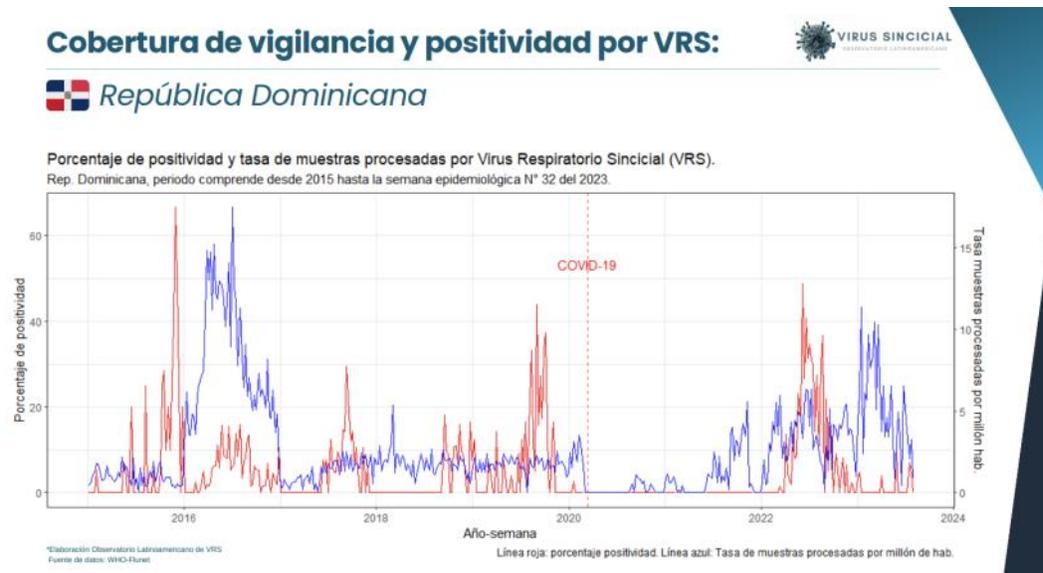
Porcentaje de positividad y tasa de muestras procesadas por Virus Respiratorio Sincial (VRS). Panamá, periodo comprende desde 2015 hasta la semana epidemiológica N° 32 del 2023.



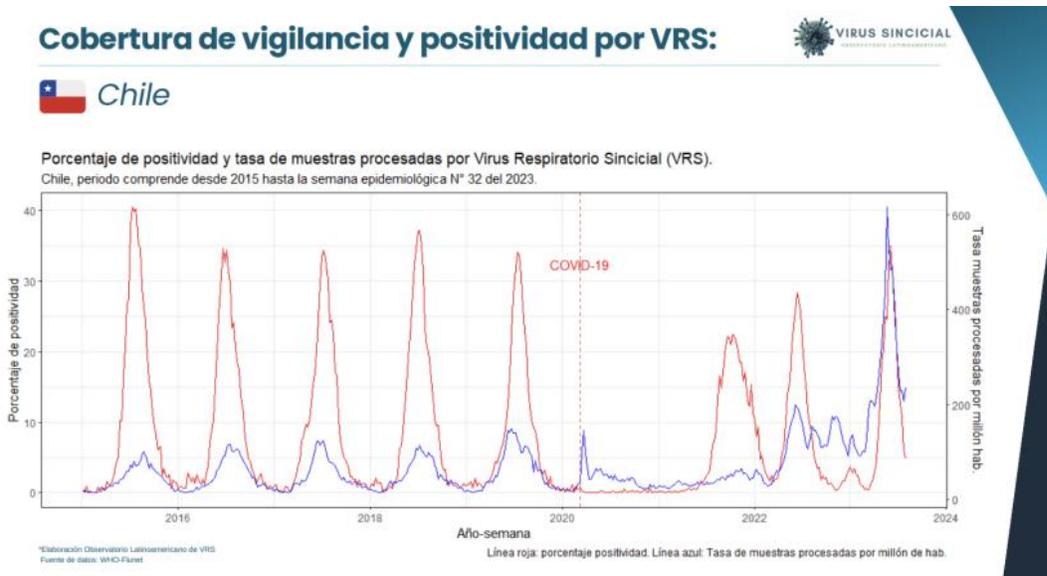
- Los datos sobre las estrategias de pruebas en Perú son limitados. Sin embargo, la tasa de positividad antes de la pandemia se mantuvo estable, mientras que se observó una disminución significativa en los casos notificados después de la pandemia.



- En la República Dominicana los niveles de VRS han regresado a cifras prepandémicas y se ha incrementado la cantidad de pruebas realizadas.



- En Chile se observó un aumento considerable en la cantidad de pruebas realizadas durante la temporada invernal, lo que resultó en un incremento en el número de casos detectados.



- Johanna Acevedo enfatiza la necesidad de entender las implicaciones de las tasas de positividad y las estrategias de detección en cada país.
- Los países de América Latina muestran una gran variabilidad en las tasas de procesamiento de muestras. Por ejemplo, Chile llegó a procesar más de 7.000 muestras, mientras que la República Dominicana sólo procesó 160. Esta diferencia en la capacidad de testeo impacta directamente en la estrategia de búsqueda activa de casos, lo cual a su vez puede afectar el porcentaje de positividad observado en cada país.
- En el caso de Chile, la tasa de positividad alcanzó un 35% durante la temporada de invierno, como resultado del aumento en la cobertura de pruebas. Por otro lado, en Guatemala se registró una tasa de positividad del 100% en una semana epidemiológica.

## Tabla resumen de las vigilancias



### Tasa de muestras procesadas y porcentaje de positividad por Virus Respiratorio Sincial (VRS), según países de LATAM.\*

Periodo comprende desde 2018 hasta la semana epidemiológica N° 32 del 2023

País	2018			2019			2020			2021			2022			2023		
	Tasa muestras procesada	% Positividad	% Positividad máxima	Tasa muestras procesada	% Positividad	% Positividad máxima	Tasa muestras procesada	% Positividad	% Positividad máxima	Tasa muestras procesada	% Positividad	% Positividad máxima	Tasa muestras procesada	% Positividad	% Positividad máxima	Tasa muestras procesada	% Positividad	% Positividad máxima
Argentina	1731,6	21,44	46,6	2140,7	20,31	38,94	708,7	0,26	1,44	878,8	35,94	71,82	5073,5	6,82	13,49	3936,2	21,36	46,02
Brasil	89,2	4,36	22,01	84,8	2,63	19,88	5587,4	0,01	1,36	468,0	0,79	9,88	285,5	3,89	11,38	1942,0	0,36	1,1
Chile	2605,5	15,93	37,12	3214,7	14,08	34,13	2237,1	0,19	1,16	2033,3	9,74	22,54	5857,4	9,18	28,39	7771,9	16,44	35,04
Colombia	225,0	14,04	24,12	269,9	2,83	22,53	190,6	3,54	94,44	127,5	8,17	92,86	1198,3	3,97	9,52	1975,1	7,39	11,65
Costa Rica	445,4	7,84	44,83	504,9	18,5	45	967,2	0,3	4,17	1262,7	6,04	40,91	1106,8	4,83	17,39	967,4	0,9	4,17
Guatemala	117,3	22,17	63,89	82,9	7,92	80	101,7	8,81	35,48	67,6	29,07	76,47	149,0	6,84	100	191,4	18,88	51,52
México	198,5	0,28	1,41	240,2	1,3	4,01	541,0	0,15	1,32	341,6	2,09	12,35	234,5	4,42	12,54	135,4	6,17	13
Panamá	932,0	22,46	46,88	843,7	15,57	48,81	217,0	3,86	15,56	0,0	0,0	0	3708,7	8,35	34,17	2103,3	3,94	13,33
Perú	126,8	6	23,6	107,1	10,76	33,33	122,4	0	0	30556,4	0,56	21,88	623,2	0,67	4,05	4005,8	0,58	5,74
Rep. Dominicana	95,8	2,42	18,18	89,6	7,69	44	27,5	0,33	2,86	56,6	0	0	176,7	12,15	48,65	160,6	0,74	10

\*Elaboración: Observatorio Latinoamericano de VRS

Fuente de datos: WHO-Flunet

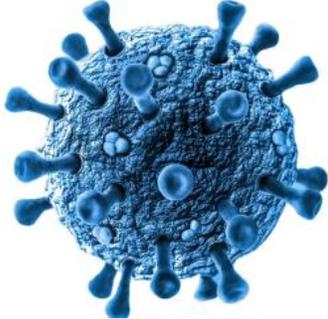
- Para proyectar y anticipar epidemias, es fundamental contar con datos más detallados de todos los países, lo que permite crear modelos predictivos y tomar decisiones informadas en salud pública. En Chile, las consultas por enfermedades respiratorias representan aproximadamente el 10% en menores de un año y el 30% en niños de uno a cuatro años. Este número aumenta al considerar causas asociadas, como bronquiolitis y neumonía. El VRS es la principal causa de hospitalización en menores de un año. A pesar de las medidas implementadas, persiste la mortalidad, especialmente en el grupo de menores de un año.

### **Conferencia n.3. Avances tecnológicos en prevención de VRS. Innovación y futuro.**

La doctora Cecilia González, pediatra-infectóloga e investigadora del Observatorio Latinoamericano de Virus Respiratorio Sincicial, aborda la utilización de los anticuerpos monoclonales y la vacunación en la prevención del VRS.



## AVANCES TECNOLÓGICOS EN PREVENCIÓN DE VRS INNOVACIÓN Y FUTURO



Dra. Cecilia González Caro  
ICIM  
Universidad del Desarrollo

- La doctora Cecilia González presenta los datos de la vigilancia de Virus Respiratorios en Chile durante la semana 32 del año epidemiológico.

## VIGILANCIA VIRUS RESPIRATORIOS

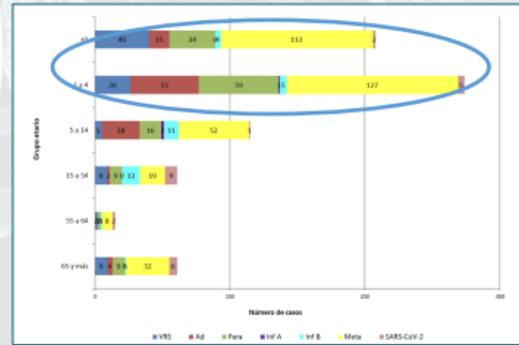
SE: N° 32 (06-12 de agosto, 2023)  
 Se analizaron 2.509 casos, 735 (29,3%) positivos:  
 (351 Metapneumovirus, 129 Parainfluenza, 100  
 Adenovirus, 91 VRS, 36 Influenza B, 25 SARS-  
 CoV-2 y 3 Influenza A), comportamiento  
 superior a la SE 31 (25,7%).

De los 735 casos positivos, 482 (65%)  
 corresponden a <5 años.

SE1-32: porcentaje de detección VRS (39,5%),  
 Influenza A (17,3%), Adenovirus (15,4%),  
 Metapneumovirus (10,5%), Parainfluenza (9,0%),  
 SARSCoV-2 (5,7%) e Influenza B (2,5%).

31 centros hospitalarios red pública + CSM, Integramédica, CLC

Casos confirmados según agente y grupo etario



Sección Virus Respiratorios y Exantemáticos. Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile. <https://www.ispch.gob.cl/biomedico/vigilancia-de-laboratorio/ambitos-de-vigilancia/vigilancia-virus-respiratorios/informes-virus-respiratorios/7y-2023> Acceso [17.08.2023].

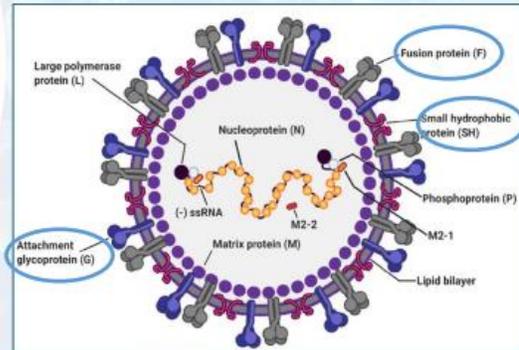
- De un total de 2.509 casos analizados, aproximadamente el 30% resultaron positivos. Entre estos, el VRS fue identificado en 91 de los 735 casos positivos. Este virus afecta principalmente a niños menores de cinco años, representando el 40% de las detecciones.
- El virus respiratorio sincicial (VRS) se clasifica en dos grupos antigénicos: A y B. El grupo A es generalmente más prevalente y causa enfermedad más grave. Durante una temporada epidémica, ambos subtipos pueden circular simultáneamente, pero uno de ellos siempre predomina.
- La proteína F del VRS es altamente conservada y esencial para la entrada del virus en las células huésped. Esta proteína presenta dos conformaciones: pre-fusión y post-fusión. La conformación pre-fusión se considera una diana potencial para el desarrollo de vacunas y anticuerpos monoclonales.

## VIRUS RESPIRATORIO SINCIAL

Existen 2 grupos antigénicos de VRS (A y B).  
 VRS-A: suele ser más prevalente y produce enfermedad más grave.  
 Ambos subtipos pueden co-circular durante una temporada epidémica, y predomina un subtipo.

El virión VRS tiene una bicapa lipídica con 3 glicoproteínas transmembrana expuestas externamente:

1. proteína hidrofóbica pequeña (SH)
  2. glicoproteína de unión (G)
  3. proteína de fusión (F)
- F y G condicionan el grupo antigénico.



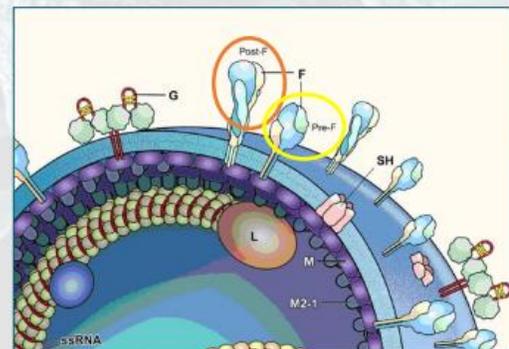
Virus respiratorio sincial. MANUAL DE VACUNAS EN LÍNEA DE LA AEP <https://vacunas.aep.org/documentos/manual/cap-63> Acceso [12.08.2023].

## VIRUS RESPIRATORIO SINCIAL

**Proteína de fusión (F)**  
 Altamente conservada, esencial para la entrada del virus a la célula huésped.

**2 conformaciones:**  
**Prefusión (pre-F):** virus adopta forma filamentososa, altamente infectivo. Sitios de neutralización  $\phi$  y  $V$  más sensibles al reconocimiento, los más expuestos.  
**Postfusión (pos-F):** sin exposición de los sitios antigénicos, virus evade sistema inmune.

**Pre-F:** diana para el desarrollo de vacunas y terapias basadas en anticuerpos monoclonales.



Virus respiratorio sincial MANUAL DE VACUNAS EN LÍNEA DE LA AEP <https://vacunas.aep.org/documentos/manual/cap-63> Acceso [17.08.2023].

- El anticuerpo monoclonal Palivizumab, aprobado por la FDA en 1998 y por la EMA en 1999, se dirige a un epítipo de la proteína F del VRS. Este anticuerpo ha demostrado ser efectivo en la prevención de enfermedades graves causadas por el VRS.

- Una revisión sistemática de cinco ensayos clínicos evaluó el efecto del anticuerpo monoclonal Palivizumab en reducir las hospitalizaciones por infecciones de VRS en niños de alto riesgo. El análisis incluyó a 3.343 niños, la mayoría con comorbilidades como displasia broncopulmonar o cardiopatías congénitas. Los resultados mostraron una reducción del 56% en las hospitalizaciones por VRS en el grupo que recibió Palivizumab en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad, con 23 muertes en el grupo placebo y 16 en el grupo Palivizumab.



INSTITUTO DE CIENCIAS ORBITALES EN MEDICINA  
Facultad de Medicina  
Universidad de Buenos Aires

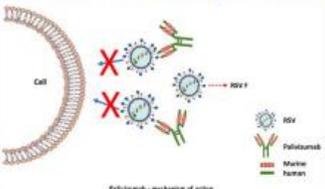
## ANTICUERPO MONOCLONAL



---

**PALIVIZUMAB**  
Anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1k),  
tecnología DNA recombinante.  
Dirigido a un epítipo en el sitio antigénico A de la  
proteína F del VRS.

FDA 1998- EMA 1999: prevención de enfermedad  
grave de las vías respiratorias bajas causadas por  
VRS en niños con alto riesgo de enfermedad.



Revisión Sistemática Cochrane 2021: 5 ECA, evaluaron efecto de 15 mg/kg/mes hasta 5 meses en comparación con placebo o no intervención, en ámbito ambulatorio (1 estudio incluyó lactantes hospitalizados). 3.343 niños: la mayoría c/alto riesgo de infección por VSR por comorbilidades como DBP y CC. Reducción de la hospitalización por VRS en 56%, (98 casos/1.000 grupo placebo, 43 casos/1.000 grupo palivizumab). Produce poca o no diferencia en la mortalidad (23 muertes/1.000 grupo placebo, 16 muertes/1.000 grupo palivizumab).

Garegnani L, Styrmisdóttir L, Roson Rodriguez P, et al. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 11. Art. No.: CD013757. DOI: 10.1002/14651858.CD013757.pub2. Gerard R, Rekha P, Sakthibalan M, et al. Monoclonal Antibodies Against Infectious Microbes: *So Long and Too Little*. Infectious Disorders - Drug Targets 2021; 21(1). doi.org/10.2174/1871526520666200312154649. Resch B. Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection. Hum Vaccin Immunother. 2017 Sep 2;13(9):2138-2149. doi: 10.1080/21645515.2017.1337614.

- Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal que fue aprobado por la EMA en octubre de 2022 y por la FDA en julio de 2023. Está indicado para prevenir infecciones de las vías respiratorias inferiores causadas por el VRS en recién nacidos, lactantes y niños de hasta dos años de edad que están en riesgo de enfermedad grave.
- Se realizaron tres ensayos clínicos para evaluar la seguridad y eficacia de Nirsevimab: dos en niños sanos y uno comparativo con Palivizumab. La evaluación se llevó a cabo durante 150 días (5 meses) después de la administración del anticuerpo monoclonal. Los

resultados combinados mostraron que una dosis de Nirsevimab posee la siguiente eficacia:

- Infección respiratoria baja por VRS con atención médica: 79.5% de eficacia (51 casos en el grupo placebo y 19 en el grupo de Nirsevimab).
- Ingreso hospitalario por VRS con atención médica: 77% de eficacia (21 casos en el grupo placebo y 9 en el grupo de Nirsevimab).
- Enfermedad muy grave por VRS: 86% de eficacia (18 casos en el grupo placebo y 5 en el grupo de Nirsevimab).

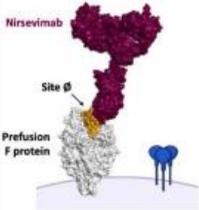
ICIM UDD  
MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN EN MEDICINA  
Facultad de Medicina  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

VIRUS SINCIAL

## ANTICUERPO MONOCLONAL

**NIRSEVIMAB**  
Anticuerpo monoclonal humano (IgG1k),  
tecnología DNA recombinante, de acción prolongada.  
Dirigido a epítipo  $\phi$  proteína F prefusión.

EMA 2022- FDA 2023: prevención enfermedad del tracto respiratorio inferior por VRS en RN y lactantes en su 1° temporada de VRS, y \*<24 m vulnerables a la enfermedad grave en su 2° temporada de VRS.



3 ensayos clínicos: seguridad y eficacia: 2 en niños sanos (placebo) y 1 en RNP<35S y <24m CC/DBP (palivizumab)  
Outcome de eficacia: incidencia de infección de las vías respiratorias bajas por VRS c/ atención médica (MA RSV LRTI) en los 150 días post administración.  
Análisis combinado de eficacia: 1 dosis protege contra LTRI VRS c/atención médica: 79,5%, (51 casos en grupo placebo y 19 casos en grupo nirsevimab). Contra el ingreso hospitalario MA RSV LRTI: 77,3% (21 casos en grupo placebo y 9 grupo nirsevimab). Contra enfermedad por VSR muy grave: 86,0% (18 casos grupo placebo y 5 grupo nirsevimab)

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus#authorisation-details-section>. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-prevent-rsv-babies-and-toddlers> Acceso [20.08.2023]. Simões E, Madhi S, Muller W, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. Lancet Child Adolesc Health 2023. doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00321-2

- También se analizó el contexto histórico del aumento de la enfermedad y la gravedad en niños inmunizados con vacunas inactivadas contra el VRS en la década de 1960. Se sugirió que este aumento se debía a una respuesta inmunitaria Th2 en individuos que no habían sido infectados previamente.

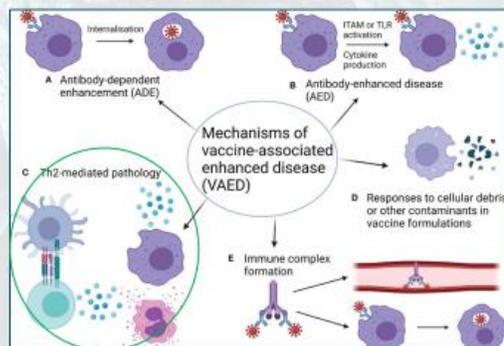
## VACUNAS CONTRA VRS

### VACUNAS INACTIVADAS

Años 60: vacuna virus completo inactivado con formalina, administrada en lactantes >2 meses y hasta 7 años.

Vacunados tuvieron más enfermedad y de mayor gravedad (enhanced disease) posterior a la infección natural comparado con grupo control.

Enfermedad exacerbada mediada por vacuna se observó en aquellas personas que no habían tenido infección previa por VRS.



F.M.Munoz, J.P.Cramer, C.L.Dekker et al. Vaccine-associated enhanced disease: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*39(2021)3053-3066

- En 2023, la FDA aprobó una nueva vacuna contra el VRS que utiliza la proteína F en su conformación pre-fusión. Esta vacuna está indicada para la inmunización activa contra infecciones del tracto respiratorio inferior por VRS en individuos mayores de 60 años. Además, se recomienda la vacunación de mujeres embarazadas entre las 32 y 36 semanas de gestación para prevenir infecciones y enfermedad grave por VRS en recién nacidos y hasta los 6 meses de edad.
- Un ensayo clínico de fase 3 demostró una eficacia del 81.8% en la prevención de enfermedad grave por VRS en los primeros 90 días de vida y del 69.4% en los primeros 180 días en recién nacidos cuyas madres fueron vacunadas, en comparación con placebo.

## VACUNAS CONTRA VRS

### VACUNA RSVpreF:

Cantidades iguales de 2 antígenos F de prefusión, 1 del subgrupo A/cepa Ontario y 1 del subgrupo B/cepa Buenos Aires (total: 120 ug, sin adyuvante).

### FDA 2023:

31.05.23: Inmunización activa para la prevención de la enfermedades del tracto respiratorio inferior (LRTD) por VRS en personas de 60 años y mas.

21.08.23: Inmunización activa de embarazadas de 32-36S de EG para la prevención LRTD y LRTD grave por VRS en niños desde RN hasta los 6 meses de edad.

Fase 3: doble ciego aleatorizado, 18 países. Embarazadas EG 24- 36S. Seguridad y eficacia. EV: enfermedad grave del tracto respiratorio inferior atendida médicamente en los 90 días después del nacimiento: 81,8% (6 RN madres en grupo vacunado y 33 RN de madres en grupo placebo); y enfermedad grave del tracto respiratorio inferior atendida médicamente en los 180 días después del nacimiento: 69,4% (19 y 62 casos, respectivamente).

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/abryvo> Acceso [22.08.23]. Falsey A, Walsh E, Scott D. et al. Phase 1/2 Randomized Study of the Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine in Adults With Concomitant Inactivated Influenza Vaccine. *The Journal of Infectious Diseases* 2022;225:2056-66. DOI: 10.1093/NEJMoa2106062. B. Kampmann, S.A. Madhi, I. Munjal, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med* 2023;388:1651-64. DOI: 10.1056/NEJMoa2216680

- La información presentada en la tabla a continuación se basa en sitios web gubernamentales de acceso público. La mayoría de los países disponen de guías clínicas para el uso de Palivizumab en la prevención del VRS, especialmente en recién nacidos prematuros, de bajo peso al nacer y aquellos con displasia broncopulmonar o cardiopatías congénitas. Algunos países pueden tener estrategias establecidas en algunos hospitales o centros de salud específicos.

## ESTRATEGIA PREVENCIÓN VRS 10 PAISES LATAM

	ARGENTINA	BRASIL	CHILE	COLOMBIA	COSTA RICA	GUATEMALA	MEXICO	PANAMA	PERU	R. DOMINICANA
Regulación	2007 Lto. Técnico 2014: Lto. Técnico 2017: actualización	2012 SUS 2013: Lto. Técnico 2015: Estacionalidad	2015: LRS 2016: gemelo, estacionalidad 2019: CC	2016: PBS	No en la lista de medicamentos del CCSS 2023.	Listado de Medicamento Institucional del IGSS (nivel II) No guía clínica	2016: incluido INSAVI, no IMSS 2020: consenso expertos	No hay información sobre uso y cobertura	2016: DIGEMID no incluye 2019: Guía INMP 2021: IETSI lo aprobó	2023 programa "Mamá Canguro" 17 hospitales
EG (semanas)	<32 (6m) <29+ <1.000 (12m)	<29 (12m)	<32 c/DBP (12m) <29 (9m)	< 32 c/s DBP (<6m)			<32 c/DBP (<12m) <29 (<12m) 29-31 (<6m) <35 c/DBP o CC			RNP c/ alto riesgo IRAB por VRS. Pacientes con riesgo de VRS
PN (gramos)	<1.500 (6m)		<1.500 c/DBP (12m)							
DBP	c/02 (<12m)	<12m					c/CC + Ito IC (<12m)			
CC inestable	<12m	<12m	O CC cianótica <12 meses				< 24m			
Alteración neuromuscular o pulmonar cr.							< 12m			
Inmunodeficiencia severa							<24m			
Gemelo			<32 o <1.500 (<12m)							
Estacionalidad	✓	✓	✓	✓			✓			

SUS: Sistema Único de Saúde, LRS: Ley Ricarte Soto, PBS: Plan de Beneficios en Salud, CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social, IGSS: Instituto Guatemalteco del Seguro Social, INSAVI: Instituto de Salud para el Bienestar, IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social, DIGEMID: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, INMP: Instituto Nacional Materno Perinatal, IETSI: Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación

- La doctora Cecilia González destaca que el VRS provoca infecciones respiratorias de diversas gravedades en todos los grupos de edad, pero hay un desconocimiento sobre su impacto en adultos, donde también causa morbilidad. Se menciona la disponibilidad de nuevas vacunas que ofrecen protección a los adultos y previenen el VRS en recién nacidos y lactantes a través de la vacunación materna y anticuerpos monoclonales para uso directamente en recién nacidos y lactantes.

### Panel de expertos

Los panelistas, entre ellos el doctor Rolando Ulloa del Hospital de Niños de Costa Rica, Pilar Collantes en representación de la organización no gubernamental peruana Voces Ciudadanas y la doctora Andrea Guerrero a cargo de los programas GES y Ricarte Soto, discuten la importancia de avanzar en la vigilancia y las políticas públicas sobre el virus respiratorio sincicial (VRS) en la región.



### **Pilar Collantes:**

El Observatorio se presenta como una plataforma y sistema de apoyo para generar evidencias y conocimiento. Se citó la observación general número 19 del Comité de los Derechos del Niño como un ejemplo de la importancia de la transparencia en la elaboración de presupuestos públicos para garantizar los derechos de la infancia. Además, se destacó la necesidad de adoptar una perspectiva social en la toma de decisiones y de reconocer que cada vida importa, como lo demuestran las pruebas presentadas por las doctoras González y Acevedo.

Se menciona el caso de Perú, que lleva 14 años de retraso con respecto a países como Uruguay en la introducción de anticuerpos monoclonales para la inmunización contra el VRS. Se pide que

el Observatorio llame la atención sobre estas disparidades en el discurso político, para promover una respuesta más equitativa y oportuna al VRS en toda la región.

**Doctor Rolando Ulloa:**

Se enfatiza la necesidad de que más países clasifiquen el virus respiratorio sincicial (VRS) como una enfermedad de declaración obligatoria, ya que la concientización y la notificación son clave para una prevención y control eficaces. También se subraya la importancia de incluir la inmunización materna en los esfuerzos de vacunación y la necesidad de contar con datos exhaustivos para justificar la introducción de nuevas vacunas.

Se destaca el impacto significativo de las vacunas en la reducción de hospitalizaciones, complicaciones y costos, lo que constituye un argumento sólido para seguir invirtiendo en programas de vacunación. Además, se enfatiza la necesidad de colaboración regional y vigilancia universal del VRS. También se menciona la importancia de recopilar y publicar datos sobre el VRS y la necesidad de incorporar una dimensión social al abordar su propagación y mortalidad.

**Doctora Andrea Guerrero:**

Se reconocen los desafíos de adaptarse al cambiante panorama epidemiológico y la necesidad de flexibilidad política. El rápido desarrollo de nuevas tecnologías y tratamientos, junto con la evolución de los precios, requiere que las políticas públicas se ajusten y mantengan el ritmo. La doctora Guerrero destacó la importancia de mejorar la vigilancia epidemiológica y la colaboración regional para responder eficazmente a situaciones emergentes. Además, sugirió evaluar y actualizar las políticas para incorporar nuevas opciones y grupos de cobertura.

**Doctor Dino Sepúlveda:**

Se discute la importancia de mejorar la vigilancia del VRS, especialmente a raíz de la pandemia de COVID-19. Se señala que los países han realizado avances significativos en la actualización de sus capacidades, y se sugiere que esta experiencia puede utilizarse para avanzar hacia una vigilancia universal. Además, se destaca la necesidad de colaboración y toma de decisiones a nivel regional, así como el establecimiento de objetivos alcanzables para cada país.