

Revisión: “Contexto actual de la enfermedad causada por VRSh y desarrollo de nuevos tratamientos”

Magdalena S. Pizarro-Ortega¹, Angelo T. Castiglione¹, Nicolás MS. Gálvez¹, Jorge A. Soto¹, Natalia Muñoz-Durango¹ y Alexis M. Kalergis^{1,2}

1. Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia. Departamento de Genética Molecular y Microbiología. Facultad de Ciencias Biológicas. Pontificia Universidad Católica de Chile.

2. Departamento Endocrinología. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile

Correspondencia a: Dr. Alexis M. Kalergis, akalergis@bio.puc.cl

Abstract

Respiratory Syncytial Virus is one of the leading causes of respiratory tract infections in infants, the elderly and immunocompromised. This virus is characterized by infecting alveolar epithelial cells and inducing an allergy-like inflammatory response, with granulocyte recruitment; mucus and pro-inflammatory cytokines secretion that obstruct the airways. Further, production of antibodies with low affinity and reduced neutralization capacity is observed, which contributes to lower respiratory tract collapse. In addition, it has been described that this virus has the capacity of producing constant reinfections throughout life, generating a great socio-economic burden by producing the collapse of health institutes in Chile and in the world. Currently there are no vaccines licensed against this pathogen, nevertheless there are prophylactic treatments used in infection cases that could lead to the death of the patient, but with highly questioned effectiveness. The aim of this work is to review the current epidemiology data of hRSV in Chile and the world, the social-economic impact caused by the disease and how our country is working to build scientific knowledge in the field, in order to propose new therapies.

Key words: Respiratory Syncytial Virus, epidemiology, treatments, clinical signs, extrapulmonary manifestations.

Resumen

El virus respiratorio sincicial humano es el principal agente causante de enfermedades respiratorias en infantes, adultos mayores y personas inmunocomprometidas. Este virus se caracteriza por infectar las células del epitelio alveolar e inducir una respuesta inflamatoria tipo alérgica en las vías respiratorias, con el reclutamiento de granulocitos, la secreción de mucus y citoquinas pro-inflamatorias. Adicional-

mente, se observa la producción de anticuerpos con baja afinidad y capacidad de neutralización, lo que conlleva a la obstrucción de las vías respiratorias inferiores. Más aún se ha descrito que este virus es capaz de producir constantes reinfecciones a lo largo de la vida, generando un gran impacto socio-económico debido a que produce el colapso de los centros hospitalarios en Chile y el mundo. Actualmente no existen vacunas licenciadas contra este patógeno, sin embargo, existen tratamientos profilácticos que son utilizados en aquellos casos de la infección que podrían conducir a la muerte del paciente, pero con una eficacia bastante cuestionada. El objetivo de este artículo es revisar y exponer la epidemiología actual del VRSh en Chile y el mundo, el impacto socio-económico de la enfermedad, además de enfatizar cómo el país está aportando en la generación de nuevo conocimiento que promueva el desarrollo racional de nuevos tratamientos.

Palabras clave: Virus Respiratorio Sincicial humano (VRSh), epidemiología, tratamientos, signos clínicos, manifestaciones extrapulmonares.

Introducción

El Virus Respiratorio Sincicial Humano (VRSh) es la causa más frecuente de enfermedad respiratoria grave del tracto respiratorio bajo en niños menores de 5 años en Chile (1) y también a nivel mundial (2,3). Estas infecciones se concentran principalmente en el periodo invernal, afectando a personas altamente susceptibles como lactantes, infantes prematuros con afecciones cardiopulmonares, adultos mayores y personas inmunocomprometidas. Estos pacientes requieren una

rápida atención médica, generando el colapso de los sistemas de salud (3,4). A nivel mundial se han hecho diversos esfuerzos para monitorear de una manera más eficiente y a largo plazo los casos de VRSh en la población, con el fin de construir mejores políticas públicas en el abordaje de la enfermedad y finalmente poder evaluar la efectividad de nuevos tratamientos (5). Fue así como en 2016 se generó una red internacional de vigilancia mundial de los casos de VRSh dentro del “Sistema global de vigilancia y respuesta para Influenza, de la Organización Mundial de la Salud” (GISRS, del inglés WHO Global Influenza Surveillance and Response System) y Chile hace parte de esta iniciativa (5,6). A pesar del gran impacto socio-económico que causa la infección por VRSh, no se cuenta actualmente con medidas preventivas o terapéuticas eficientes para el control de esta enfermedad. Sin embargo, son continuos los esfuerzos e investigaciones para lograr desarrollar mejores terapias (7). En este sentido, la última publicación y actualización de PATH (organización no gubernamental que promueve la investigación y desarrollo de nuevas terapias en enfermedades infecciosas) hace un compilado de las medidas preventivas más actuales y promisorias, y en ella se destacan dos investigaciones nacionales: 1) La vacuna en fase clínica I contra el VRSh, basada en la expresión recombinante de proteínas del virus en la bacteria BCG y 2) La evaluación preclínica de anticuerpos monoclonales contra la proteína N; ambas a cargo de la Pontificia Universidad Católica de Chile (8). A lo largo de la presente revisión, se abordan temas como la biología del virus y los mecanismos inmunológicos relacionados con las manifestaciones clínicas de la enfermedad, tópicos que en conjunto han permitido grandes avances para desarrollar nuevas terapias. Finalmente se discute sobre el papel que está jugando Chile frente al mundo en el manejo del VRSh en la época invernal y también como propulsor de nuevas terapias.

Estructura del VRSh y su ciclo de infección

El VRSh es un virus perteneciente a la familia Pneumoviridae, género Orthopneumovirus, el cual ha sido recientemente renombrado Orthopneumovirus humano (9,10). Es un virus envuelto, con un genoma de ARN de hebra simple con sentido negativo (hsRNA). El VRSh, presenta un genoma no segmentado, de un tamaño de 15,2 kilobases aproximadamente, el cual posee 10 ge-

nes que codifican para 11 proteínas distribuidas de la siguiente manera: 3'-NS1-NS2-N-P-M-SH-F-G-M2-L-5' (11) (Figura 1). Cada una de estas proteínas cumple un rol específico en la patología y el ciclo infeccioso del virus.

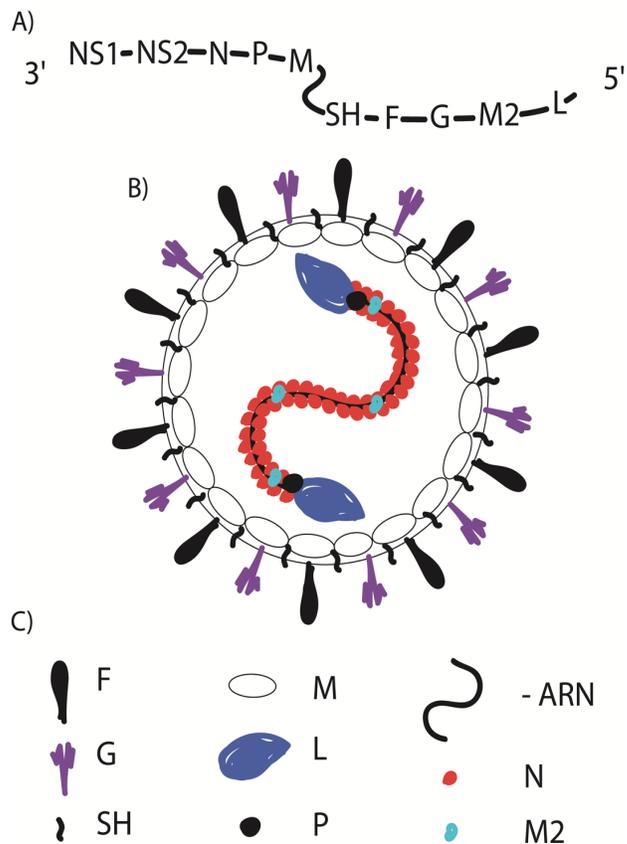


Figura 1: Genoma, estructura y componentes del VRSh A) El VRSh tiene un genoma de 15.2 kb que presenta 10 genes que codifican para 11 proteínas. B) Estructura del VRSh. C) Componentes de la partícula viral.

En la envoltura lipídica de la partícula viral se encuentran la proteína de fusión (F), la glicoproteína (G) y la proteína hidrofóbica pequeña (SH) (12). Particularmente las dos primeras participan en los pasos iniciales del ciclo infeccioso del VRSh, permitiendo la unión (por proteína G) y la fusión (por proteína F) con la membrana de la célula a infectar (12). A la fecha no está bien definido cuáles son los receptores en las células epiteliales ciliadas (CEC) del epitelio respiratorio, que están involucrados en la unión y fusión de la membrana celular con la partícula viral. No obstante, se han descrito como posibles receptores: el receptor de fractalquina (CX3CR1) (13,14), el glucosaminoglicano,

heparán sulfato, la nucleolina (15–17) y el receptor tipo toll 4 (TLR4, por sus siglas en inglés) (18). Particularmente se ha demostrado que la proteína G puede mediar la adhesión de la partícula viral a la membrana de la célula blanco a través de la interacción con componentes de la matriz extracelular (19). Luego de la adhesión, la proteína F sufre cambios conformacionales que median el proceso de fusión entre la envoltura viral y la membrana celular, lo que produce el ingreso del virus a la célula blanco, generando como consecuencia la formación de sincicios entre las CEC (fusión de membranas celulares y generación de células multinucleadas) (20). Este fenómeno de fusión de las membranas de las células infectadas y la formación de sincicios es el fundamento del nombre de este virus. También se ha descrito que la proteína SH tendría un papel importante como canal iónico, con el fin de modular la permeabilidad de la célula blanco (21), además de presentar propiedades anti-apoptóticas a través de la inhibición de las vías de señalización asociadas al factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) (22). Una vez fusionadas la membrana del virus con la célula blanco, ocurre el ingreso del material genético, el cual se encuentra recubierto por la nucleoproteína (N), la fosfoproteína (P) y la proteína ARN polimerasa dependiente de ARN (L). En la interface, entre la envoltura y recubriendo el complejo formado por el ARN viral y las proteínas N, P y L, se encuentra la proteína de matriz (M), a la cual posteriormente se acoplan las proteínas M2.1 y M2.2 para dar comienzo con el proceso de regulación de la replicación y transcripción del virus (23).

El proceso de transcripción del material genético del virus comienza con la síntesis de un ARN mensajero (ARNm) a partir del ARN de sentido negativo proveniente del virus. Este proceso es realizado por el complejo proteico conformado por las proteínas L, N, P y M2.1 (24). Por otro lado, el proceso de replicación para la obtención de nuevas hebras de ARN de sentido negativo que permitan la formación de nuevas partículas virales ocurre mediante la formación del complejo entre las proteínas L, N, P y M2.2. Cabe destacar que ambas proteínas M2.1 y M2.2 son codificadas por el gen m2, el cual presenta un sistema de traducción dependiente de acoplamiento que permite el reconocimiento de dos marcos de lectura abiertos en el mismo gen (25).

Durante el proceso de infección viral, las primeras

proteínas traducidas son las proteínas no estructurales NS-1 y NS-2 (por sus siglas en inglés Non-structural), cuya principal función es modular la respuesta inmune en la célula hospedera, interfiriendo con la respuesta antiviral mediante la inhibición de la vía de señalización de Interferón de tipo I (9,26).

En células polarizadas, como las células epiteliales, el ensamblaje y salida de las nuevas partículas virales se lleva a cabo en la superficie apical de la célula. En ella se anclan inicialmente las proteínas que serán parte de las nuevas envolturas virales, como lo son la proteína F, G y SH. Al mismo tiempo se producen nuevos genomas de ARN en sentido negativo, éstos son recubiertos por las proteínas N y P con el fin de evitar su degradación por mecanismos de defensa de la célula hospedero, como lo son RIG-I y MDA-5 (9). Finalmente, la proteína M juega un papel clave en el ensamblaje y la formación de la cápside de la nueva partícula viral, la que es necesaria para la posterior salida del virus (20). Esta nueva partícula arrastra consigo segmentos de la membrana celular del hospedero, los cuales serán usados para su propia envoltura.

Manifestaciones clínicas pulmonares debido a la infección por VRSh: una consecuencia de la respuesta inflamatoria exacerbada

La patología causada por el VRSh se caracteriza por la obstrucción de las vías aéreas de los recién nacidos, niños menores de cinco años, ancianos y personas inmunocomprometidas, principalmente. Una vez que el virus ingresa mediante el tracto respiratorio superior, éste es capaz de colonizar y alcanzar el tracto respiratorio inferior en donde coloniza los pulmones. Una vez colonizada esta zona, el virus ingresa a las CEC promoviendo la secreción de las citoquinas TSLP, IL-25 e IL-33 por parte del epitelio respiratorio (27). Estas citoquinas a su vez funcionan como señales que promueven el reclutamiento de diversos tipos de células del sistema inmune como eosinófilos, neutrófilos, linfocitos T CD4+, linfocitos B, entre otros. Una vez en el pulmón, estos linfocitos adquieren un perfil de tipo T ayudadores tipo 2 o Th2 que secretan citoquinas como IL-4, IL-5 e IL-13 (27,28) y que promueven un perfil inflamatorio con alta secreción de mucus. Esta respuesta está asociada comúnmente a una respuesta de tipo alérgica, la cual es ineficiente para controlar o eliminar la infección viral, a diferencia de una respuesta inmune

antiviral de tipo Th1 (29). Adicionalmente, la respuesta inmune inducida por la infección con VRSh promueve la secreción de anticuerpos IgG del isotipo IgG1 e IgG3, los cuales no son neutralizantes y por ende son ineficientes en la eliminación del virus (30,31).

Las proteínas F y G de VRSh son consideradas como los dos principales factores de virulencia del virus. Ambas proteínas son altamente glicosiladas, característica que les permite evadir parcialmente al sistema inmunológico. En el caso de la proteína F, se ha descrito que posee varios epítomos neutralizantes, siendo el epítomo \emptyset el más utilizado en la actualidad para estudios de terapias que involucran el uso de anticuerpos (32). Por otro lado, la proteína G también ha sido estudiada como blanco terapéutico en formulación con antígenos de otros virus, como el virus influenza (33). Sin embargo, esta proteína presenta alta variabilidad en su secuencia proteica, convirtiéndola en un blanco terapéutico menos atractivo que la proteína F del virus, la que presenta una secuencia más conservada.

Recientemente desde nuestro laboratorio se describió que durante la infección por VRSh, las células dendríticas (CD) y las CEC infectadas presentan en su superficie una gran concentración de proteína N del virus cercanas al sitio de interacción entre el complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de la célula infectada y el receptor del linfocito T (RLT). Esta distribución de la proteína N, se ha relacionado con una capacidad de interferir con la formación de la sinapsis inmunológica (SI), impidiendo de esta manera la correcta polarización y activación de los linfocitos T (34). Esta característica hace que la proteína N se convierta en un nuevo blanco para el desarrollo de terapias que utilizan anticuerpos monoclonales, los cuales podrían revertir el efecto inhibitorio descrito para esta proteína.

Complicaciones respiratorias asociadas a la infección por el VRSh y otras manifestaciones extra-pulmonares

Dentro de las complicaciones pulmonares, se ha descrito que existe una posible correlación entre la infección temprana por VRSh y la aparición de síntomas de rinitis alérgica e incluso asma, en la adultez. Esta asociación se ha sustentado en el antecedente de que este virus es un potente inductor de las respuestas tipo Th-2 y Th-17, las cuales también se han descrito como características del asma, disminuyendo la secreción

de IFN- γ , aumentando la secreción de IL-4, el reclutamiento de eosinófilos y la activación de mastocitos (29). Estas características, a su vez, van a causar una sensibilidad exagerada a estímulos no específicos, obstrucción de las vías aéreas y, finalmente, dificultades respiratorias (27,35).

Además de las complicaciones respiratorias comunes que causa este virus, se han descrito ciertas manifestaciones extrapulmonares asociadas a la infección. Dentro de esto, se estima que hasta el 1,8% de los pacientes admitidos por infección con VRSh tienen síntomas que afectan el sistema nervioso, como encefalopatías agudas (36). Se ha registrado además una correlación entre los niveles de Interleuquina 6 (IL-6) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF por sus siglas en inglés) en el líquido cerebroespinal. Esta correlación se podría utilizar para el pronóstico neurológico (37), considerando además la presencia de altos niveles de NOx (38), permitiendo así especificar el patógeno que estaría provocando la encefalopatía. Además, estudios realizados en modelos murinos sugieren que existe el riesgo de padecer desórdenes de aprendizaje tras una infección con VRSh durante etapas tempranas del desarrollo (16).

Se ha descrito además que la infección por este virus es capaz de afectar a las células hematopoyéticas y las células estromales de la médula ósea, interrumpiendo la formación de microfilamentos de actina, alterando la secreción de citoquinas y quimioquinas, y la habilidad de estas células de aportar a la maduración de los linfocitos B. De esta manera, el virus podría ser capaz de interferir con la respuesta inmune humoral (39). Por otro lado, también se han observado síntomas renales asociados a la infección con VRSh. Un estudio señala un aumento en la hormona antidiurética en pacientes con problemas respiratorios como bronquiolitis, apnea y VRSh. Esta cifra se vio aumentada en pacientes con asistencia respiratoria (40). Otro estudio enfocado a los problemas generados a nivel hepático ha relacionado admisiones hospitalarias, en la cual se encontró un elevado nivel de transaminasa en un 46% de los infantes con ventilación por bronquiolitis generada por VRSh. Esto se veía aumentado en pacientes con problemas cardíacos hasta en un 80% (41). En el área de anomalías cardiovasculares, se reportó un caso donde se manifestó arritmia en un niño de 10 años al desarrollar taquicardia supraventricular mientras tenía una infección de VRSh (42). Posteriormente, un estudio re-

portó que un 76,5% de pacientes infectados con VRSh entre 1 y 12 meses fueron diagnosticados con bloqueo sinoatrial, los que recurrieron más de tres veces en un período de 24 horas en los pacientes con VRSh (43).

A pesar de que se reportan complicaciones extrapulmonares provocadas por VRSh, los estudios que evalúan el impacto de la enfermedad provocada por el virus se enfocan principalmente en las manifestaciones en el tracto respiratorio, debido a que es esto lo que provoca el mayor costo asociado al sistema de salud público (3). Considerando que, alcanzada la edad de 2 años, virtualmente todos los niños han sufrido una infección con VRSh (44–48), es de suma importancia investigar en qué condiciones se están produciendo estas manifestaciones extrapulmonares en humanos y cuáles son sus consecuencias al largo plazo.

El VRSh en números: Cifras globales y Nacionales

Las infecciones agudas del tracto respiratorio son la principal causa de hospitalización en infantes, especialmente durante la época de invierno (45,3,49,50). Se estima que los virus respiratorios son responsables de más del 60% de estas infecciones, siendo VRSh el más reportado (51,45,3). Esto se traduciría en más de 33 millones de niños con infecciones al tracto respiratorio asociado a VRSh, de los cuales aproximadamente unos 3 millones presentan neumonía severa y deben ser hospitalizados (46,3).

Datos del siglo XX afirman que aproximadamente el 5% de los niños hospitalizados por infección con VRSh morirían a causa de esta patología (52,53). Estudios realizados durante la primera década del siglo XXI estiman que este número ha disminuido, con cifras que llegan a ser hasta 100 veces menores, lo que se traduciría, en promedio, a 3 o 4 muertes por cada 10.000 niños admitidos a cuidado intensivo por complicaciones asociadas a VRS (48).

Es de crucial importancia definir el contexto socioeconómico en el que ocurren las muertes asociadas a VRSh. Las cifras más alentadoras provienen de países con un alto ingreso económico como lo son los países industrializados (3,54,55), en donde los programas de prevención están más desarrollados y las personas tienen un mayor acceso a instituciones de salud (3). Por el otro lado, se estima que el 99% de la mortalidad asociada a VRSh ocurre en países con bajo ingreso (países no desarrollados y en vías de desarrollo) (54,3), donde

la mayoría de las muertes ocurre durante el primer año de vida (54,3). Se postula que el impacto observado en países no desarrollados o en vías de desarrollo puede deberse a la escasez de recursos que tienen las personas para asistir a centros de salud, y a la falta de recursos de estos mismos (3,56–58).

Las causas por la cual una infección por VRSh puede llegar a la muerte no han sido bien establecidas (48). Sin embargo, se asocia con la presencia de algunas condiciones subyacentes del paciente, como nacimiento prematuro, cardiopatías congénitas, enfermedad pulmonar crónica e inmunodeficiencias (44,45,47,48,54), lo cual provocaría que la bronquiolitis o neumonía causada por VRSh se transforme rápidamente en enfermedades más severas, lo que podría concluir con la muerte del paciente (45). Caracterizar de manera más específica estas condiciones permitiría identificar adecuadamente las poblaciones de alto riesgo, lo que facilitaría la creación de políticas públicas de prevención y tratamientos contra el virus. Además, sería una herramienta importante para los grupos de investigadores que están actualmente trabajando para desarrollar terapias contra este virus.

La inmunidad contra VRSh es incompleta, por lo que las reinfecciones son muy comunes a pesar de la generación y la presencia de anticuerpos neutralizantes en adultos (46,59). La enfermedad se presenta de manera leve en adultos sanos, y suele ser severa en adultos mayores, especialmente si presentan enfermedades cardiopulmonares subyacentes o se encuentran inmunocomprometidos (59–63). Los síntomas en adultos se asocian principalmente al tracto respiratorio superior y conllevan, ocasionalmente, la aparición de fiebre en un 28% de los casos (59), aunque este porcentaje aumenta con la edad hasta un 61% en adultos sobre 50 años (64), y duran aproximadamente 10 días (59). En pacientes de alto riesgo, se presenta un cuadro de neumonía severo, asociado con fiebre alta, disnea e insuficiencia respiratoria (65). Al igual que en los infantes, los adultos mayores a 50 años pueden presentar sibilancias, hasta en un 67% de los casos (64,66). En la población adulta de alto riesgo se ha observado una tasa de mortalidad de entre un 6,5% y 15%, y una tasa de hospitalización cercana al 20% (65,67,68). El uso de antibióticos para tratar a pacientes con VRSh es bastante común, debido a que se ha observado co-infección con bacterias hasta en un 31% de los pacientes (65,69). El

uso de ribavirin no es recomendado en adultos con excepción de aquellos pacientes inmunocomprometidos (65,70).

Chile no está ajeno a esta realidad, el VRSh es el agente etiológico principal de infecciones del tracto respiratorio inferior durante la infancia, siendo responsable del 70 al 80% de las hospitalizaciones en los meses de invierno (44,47). Se estima que alrededor del 2% de los niños menores de 2 años son hospitalizados a causa del VRSh (71), con una letalidad cercana al 0,1% (44,71)

Tratamientos: Pasado y presente, un nuevo desafío para la ciencia translacional

Actualmente lo que se hace en la mayoría de los casos de infección con VRSh es monitorear la evolución clínica del paciente, mantenerlo hidratado a través de fluidos intravenosos y dar oxígeno en caso de ser necesario (9,72). Se ha visto que el uso de broncodilatadores produce mejorías de los síntomas a corto plazo, pero no se ha demostrado que su uso pueda provocar un beneficio definitivo en infantes y niños con bronquiolitis aguda producida por VRSh (9,72–74).

Dentro de los tratamientos utilizados en la actualidad para controlar las infecciones de VRSh, se encuentra el Ribavirin, que es un antiviral de amplio espectro que presenta relativa efectividad contra VRSh, pero que también es utilizado frente a otros virus de RNA. Debido a que su eficiencia no se encuentra bien establecida, su uso sólo se recomienda en ciertos pacientes que corran riesgo de muerte por infección con VRSh (9,73,75).

El primer tratamiento con inmunoglobulinas que se utilizó como terapia antiviral contra VRSh fue RSV-IVIG, una preparación con un alto título de anticuerpos neutralizantes contra VRSh (76,77). Este tratamiento mostró resultados prometedores disminuyendo la frecuencia de hospitalización por VRSh hasta en un 55% y la disminución en el número de días en cuidado intensivo hasta en un 97% (9). Como tratamiento profiláctico se encuentra disponible para casos extremos, como niños prematuros o con problemas respiratorios, palivizumab que es un anticuerpo monoclonal murino humanizado del isotipo IgG1 capaz de reconocer un epítipo de la proteína F del virus (78). Este anticuerpo tiene una función neutralizante e inhibe la actividad de fusión que posee el virus con la membrana celular (80), y fue el primer anticuerpo monoclonal humanizado utilizado

para combatir enfermedades infecciosas (81). Dada la efectividad de palivizumab en niños con un alto peligro de muerte es que el uso de RSV-IGIV como profilaxis para niños de alto riesgo ha sido ampliamente reemplazado, de manera que en la actualidad RSV-IGIV ha sido retirado del mercado (9,81).

Pese a los efectos positivos mostrados a la fecha por palivizumab su efectividad sigue siendo bastante controversial. A pesar de que existen publicaciones que afirman una reducción en la tasa de hospitalización por VRSh en niños de alto riesgo de hasta un 5,8%, especialmente en niños con cardiopatías congénitas y enfermedad pulmonar crónica (79,82), estudios más recientes sostienen que no existe suficiente información que determine que existan beneficios a corto plazo, como la disminución en la tasa de admisión a cuidados intensivos, el número de días de hospitalización o en el número de muertes luego del uso de palivizumab como profilaxis (48,78,83). El principal problema que presenta este producto para la sociedad es su alto costo, y las recurrentes dosis que deben ser suministradas para tener una mayor posibilidad de efectividad del tratamiento, siendo necesarias 5 dosis para completar el tratamiento (78,84–86).

Actualmente existen diversas guías que incluyen las poblaciones de alto riesgo que podrían verse beneficiadas con el uso de palivizumab como método de profilaxis, siempre y cuando estos se encuentren dentro de los bloques de riesgo descritos en la **Tabla 1**, según la Academia Americana de Pediatría (AAP) (78,87).

Según el Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo (Ley Ricarte Soto) de Chile, los casos en los que se promueve el uso de palivizumab se indican en la tercera columna de la Tabla 1. En ambos casos, la administración de la primera dosis será 72 horas antes del alta médica o en forma ambulatoria si el infante se encuentra en su domicilio, al comienzo del período de máxima circulación viral (entre mayo y septiembre), siempre y cuando éste tenga menos de 24 meses en el caso 1, o menos de 9 meses en el caso 2 (88).

Posterior al lanzamiento de palivizumab, se han desarrollado nuevos anticuerpos monoclonales que también generan la neutralización del virus mediante su unión a la proteína F, pero con mayor eficacia. Ejemplos de estos anticuerpos son mativizumab (80,89), motavizumab-YTE (90), REGN-2222 (91).

Tabla 1. Condiciones para la administración de palivizumab como profilaxis

Caso	Consideraciones según la AAP	Consideraciones En Chile
1	Niños que hayan nacido antes de las 29 semanas de gestación	No deben presentar displasia broncopulmonar
2	Niños prematuros con enfermedad pulmonar crónica (hasta las 32 semanas de gestación y con requerimiento de oxígeno)	Niños con displasia broncopulmonar, también entran en esta categoría si pesaron menos de 1.500 gramos al nacer
3	Infantes con enfermedad cardiaca hemodinámicamente significativa	No aplica
4	Niños con anomalías pulmonares o enfermedades neuromusculares que no tengan la capacidad de limpiar por sí mismos las secreciones acumuladas en el tracto respiratorio superior.	No aplica
5	Niños con menos de 24 meses de edad que presenten una condición de inmunocompromiso.	No aplica
6	Niños que vivan en condiciones de vulnerabilidad en donde los costos de hospitalización aumenten dramáticamente.	No aplica

Además del uso de anticuerpos, se han generado péptidos o moléculas pequeñas que interfieren con procesos fundamentales para la infección del virus. Ejemplos de estas moléculas pequeñas son TMC353121 (92) y BMS-433771 (93), las cuales evitan que se establezca la unión entre la glicoproteína F del VRS y la membrana plasmática del hospedero. En vitro y en un modelo murino se ha observado que el uso de ARNs pequeños de interferencia que tienen como objetivo los genes NS1 o P de VRS inhiben la replicación del virus (94,95), y en voluntarios adultos desafiados con VRS se observó actividad protectora de ARNs pequeños de interferencia, administrados por vía intranasal, los cuales están dirigidos contra el gen de la proteína N del virus (96). (Figura 2) Además de enfocarse en mejorar síntomas a corto plazo como la bronquiolitis de pacientes con VRS, se están desarrollando estrategias para prevenir morbilidades a largo plazo como lo son las sibilancias recurrentes y el asma (91). Más aún, la prevención del cuadro agudo o la disminución de la patología asociada a la infección por VRS se relaciona con una mejoría en la morbilidad a largo plazo, por lo que la generación de herramientas para alcanzar esto mismo, como vacunas, es de crucial importancia (97,98). Los métodos

que se utilizan al momento de diseñar vacunas contra VRS incluyen vacunas atenuadas vivas; vectores que expresen antígenos de VRS protectivos; vacunas con subunidades inactivadas, principalmente de F; vacunas basadas en DNA; y anticuerpos monoclonales con una vida media prolongada (59).

Además de vacunas para preparar al organismo antes de que se infecte con VRS, también se está trabajando en pequeñas moléculas antivirales. Estos trabajos incluyen inhibidores de la fusión de VRS con la membrana celular, dirigidos contra las proteínas F y G del virus (99), y nucleósidos análogos que inhibe la polimerasa de VRS (100).

En Chile se desarrolló un prototipo de vacuna contra este virus utilizando una cepa recombinante del *Mycobacterium bovis bacillus* Calmette-Guérin (BCG), la cual expresa la proteína N del VRS (rBCG-N-VRS). Se ha descrito en modelo murino que esta vacuna es capaz de inducir una respuesta del tipo Th1 antiviral, con la respectiva proliferación de Linfocitos T CD4+ y CD8+ y la secreción característica de IFN- γ , controlando así la respuesta del tipo Th2 exacerbada que se reporta en la infección normal (101,102).

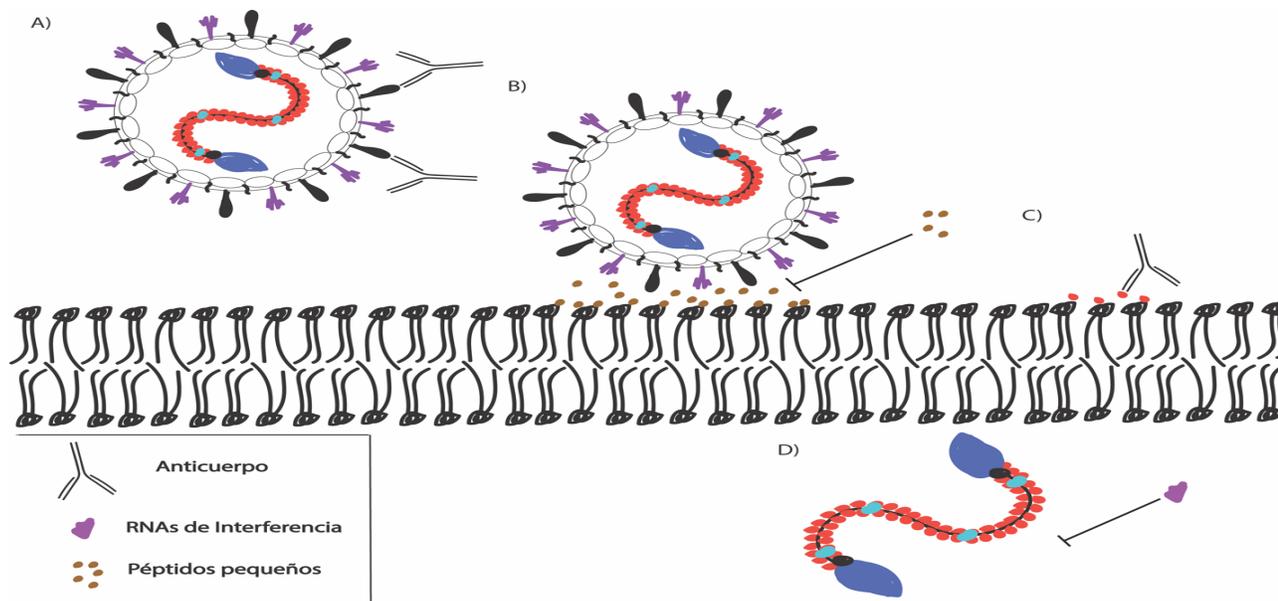


Figura 2: Terapias en desarrollo contra VRSh. A) Anticuerpos neutralizantes contra proteínas de superficie de VRSh. B) Moléculas pequeñas que impiden la unión y fusión del virus a la membrana de la célula del hospedero. C) Anticuerpos contra proteína VRSh expresadas en membrana celular. D) ARNs de interferencia que impiden la traducción y transcripción del virus.

Además, se ha caracterizado que la vacuna es capaz de inducir la proliferación y maduración de Linfocitos B, los cuales a su vez son capaces de secretar anticuerpos con un isotipo Ig G2a, los cuales se han descrito como óptimos para promover la eliminación completa de patógenos virales, en contraposición a los isotipos IgG1 e IgG3, que se reportan comúnmente en la infección (103). Así, esta vacuna es capaz de inducir una respuesta celular y humoral protectora contra la infección con VRSh. Actualmente esta rBCG-N-VRSh se encuentra siendo evaluada en un estudio clínico de fase I para determinar su seguridad y transmisibilidad, para eventualmente ser aceptada de manera formal como profilaxis contra la infección por este virus.

Conclusiones

El VRSh sigue siendo sin duda una causa importante de enfermedad respiratoria en la población susceptible. Además, tal como se hace notar a través de la revisión, también genera un espectro de manifestaciones clínicas que van más allá de la manifestación respiratoria y que incluyen el sistema nervioso central, renal, hepático y cardíaco. Desde este punto de vista es importante generar una nueva visión sobre el abordaje de la enfermedad y sus posibles consecuencias no solo a nivel respiratorio. Teniendo en cuenta que actualmen

te no existen vacunas aprobadas o terapias 100% efectivas para prevenir las enfermedades graves causadas por VRSh, es un gran desafío y responsabilidad para la comunidad científica poder seguir investigando en desarrollar nuevas alternativas que puedan prevenir esta enfermedad. En este sentido, Chile se ha posicionado como un país pionero en el desarrollo de nuevas terapias contra el VRSh, con lo cual estaría no solo generando un impacto a nivel de salud, sino también social, económico y familiar. Es importante también que, basados en las guías internacionales y en la realidad nacional, se puedan generar mejores políticas públicas para el abordaje y prevención de esta enfermedad.

Agradecimientos:

Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia. Proyecto COPEC-UC 2016 R772

Referencias Bibliográficas

1. ISP, Ministerio de Salud G de C. Informe de Circulación de Virus Respiratorios [Internet]. Vol. 10. 2017. p. 11. Available from: http://www.ispch.cl/sites/default/files/documento/2017/05/Informe_circulacion_virus_respiratorios_SE21_30-05-2017v2.pdf
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128.

3. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;375(9725):1545–55. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60206-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60206-1)
4. Rietveld E, C. de Jonge H PJ et al. Costos de hospitalización por virus respiratorio sincial en niños de riesgo. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:233–4.
5. Organization WH. WHO Global RSV surveillance pilot - objectives [Internet]. 2017. Available from: http://www.who.int/influenza/rsv/rsv_objectives/en/
6. Organization WH. The Weekly Epidemiological Record (WER) [Internet]. 44. 2016. p. 517–24. Available from: <http://www.who.int/wer>
7. Higgins D, Trujillo C, Keech C. Advances in RSV vaccine research and development - A global agenda. *Vaccine* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;34(26):2870–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.109>
8. PATH. RSV Vaccine and mAb Snapshot [Internet]. 2017. Available from: <http://www.path.org/vaccineresources/details.php?i=1562>
9. Collins P, Melero J. Progress in understanding and controlling respiratory syncytial virus: still crazy after all these years. *Virus Res* [Internet]. 2011;162:80–99. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016817021100373X>
10. Amarasinghe GK, Bào Y, Basler CF, Bavari S, Beer M, Beijerman N, et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2016. *Arch Virol*. 2016;161(8):2351–60.
11. Hacking D, Hull J. Respiratory syncytial virus - Viral biology and the host response. *J Infect*. 2002;45(1):18–24.
12. Gan SW, Tan E, Lin X, Yu D, Wang J, Tan GMY, et al. The small hydrophobic protein of the human respiratory syncytial virus forms pentameric ion channels. *J Biol Chem*. 2012;287(29):24671–89.
13. Johnson SM, McNally BA, Ioannidis I, Flano E, Teng MN, Oomens AG, et al. Respiratory Syncytial Virus Uses CX3CR1 as a Receptor on Primary Human Airway Epithelial Cultures. *PLoS Pathog*. 2015;11(12):1–16.
14. Chirkova T, Lin S, Oomens AGP, Gaston KA, Boyoglu-Barnum S, Meng J, et al. CX3CR1 is an important surface molecule for respiratory syncytial virus infection in human airway epithelial cells. *J Gen Virol* [Internet]. 2015;96(9):2543–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26297201%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4635495>
15. Tayyari F, Marchant D, Moraes TJ, Duan W, Mastrangelo P, Hegele RG. Identification of nucleolin as a cellular receptor for human respiratory syncytial virus. *Nat Med* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011;17(9):1132–5. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nm.2444>
16. Espinoza JA, Bohmwald K, Cespedes PF, Gomez RS, Riquelme SA, Cortes CM, et al. Impaired learning resulting from respiratory syncytial virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2013;110(22):9112–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3670318/pdf/pnas.201217508.pdf>
17. Espinoza JA, Bohmwald K, Cespedes PF, Riedel CA, Bueno SM, Kalgieris AM. Modulation of host adaptive immunity by hRSV proteins. *Virulence* [Internet]. 2014;5(7):740–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25513775%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4189880>
18. Marr N, Turvey SE. Role of human TLR4 in respiratory syncytial virus-induced NF- κ B activation, viral entry and replication. *Innate Immun* [Internet]. 2012;18(6):856–65. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1753425912444479>
19. Kwilas S, Liesman RM, Zhang L, Walsh E, Pickles RJ, Peeples ME. Respiratory syncytial virus grown in Vero cells contains a truncated attachment protein that alters its infectivity and dependence on glycosaminoglycans. *J Virol*. 2009;83(20):10710–8.
20. Jha A, Jarvis H, Fraser C, J.M. Openshaw P. Respiratory syncytial virus. SARS, MERS other Viral Lung Infection [Internet]. 2016;84–109. Available from: <http://ers-publications.com/lookup/doi/10.1183/2312508X.10010315>
21. Araujo GC, Silva RHT, Scott LPB, Araujo AS, Souza FP, de Oliveira RJ. Structure and functional dynamics characterization of the ion channel of the human respiratory syncytial virus (hRSV) small hydrophobic protein (SH) transmembrane domain by combining molecular dynamics with excited normal modes. *J Mol Model* [Internet]. Journal of Molecular Modeling; 2016;22(12). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00894-016-3150-6>
22. Fuentes S, Tran KC, Luthra P, Teng MN, He B. Function of the Respiratory Syncytial Virus Small Hydrophobic Protein. *J Virol* [Internet]. 2007;81(15):8361–6. Available from: <http://jvi.asm.org/cgi/doi/10.1128/JVI.02717-06>
23. Aserjo A, Villanueva N. Phosphorylation of the human respiratory syncytial virus P protein mediates M2-2 regulation of viral RNA synthesis, a process that involves two P proteins. *Virus Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2016;211:117–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2015.10.011>
24. Cowton VM, McGivern DR, Fearn R. Unravelling the complexities of respiratory syncytial virus RNA synthesis. *J Gen Virol*. 2006;87(7):1805–21.
25. Gould PS, Easton AJ. Coupled translation of the second open reading frame of M2 mRNA is sequence dependent and differs significantly within the subfamily Pneumovirinae. *J Virol* [Internet]. 2007;81(16):8488–96. Available from: <http://jvi.asm.org/content/81/16/8488.full>
26. Straub CP, Lau W-H, Preston FM, Headlam MJ, Gorman JJ, Collins PL, et al. Mutation of the elongin C binding domain of human respiratory syncytial virus non-structural protein 1 (NS1) results in degradation of NS1 and attenuation of the virus. *J Virol* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011;8(1):252. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3121706&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
27. Kumar RK, Foster PS, Rosenberg HF. Respiratory viral infection, epithelial cytokines, and innate lymphoid cells in asthma exacerbations. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2014;96(3):391–6. Available from: <http://www.jleukbio.org/cgi/doi/10.1189/jlb.3R10314-129R>
28. Cully M. Lung disease: IL-25 blockade could reduce virus-associated asthma attacks. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014;13(11):810–1. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrd4473>
29. Bohmwald K, Espinoza JA, Becerra D, Rivera K, Lay MK, Bueno SM, et al. Inflammatory damage on respiratory and nervous systems due to hRSV infection. *Curr Opin Immunol*. 2015;36:14–21.
30. Corti D, Bianchi S, Vanzetta F, Minola A, Perez L, Agatic G, et al. Cross-neutralization of four paramyxoviruses by a human monoclonal antibody. *Nature* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;501(7467):439–43. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature12442>
31. Magro M, Mas V, Chappell K, Vazquez M, Cano O, Luque D, et al. Neutralizing antibodies against the preactive form of respiratory syncytial virus fusion protein offer unique possibilities for clinical intervention. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2012;109(8):3089–94. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1115941109>
32. Jason S McLellan, Man Chen, Sherman Leung, Kevin W Graepel, Xiulian Du, Yongping Yang, Tongqing Zhou, Ulrich Baxa, Etsuko Yasuda, Tim Beaumont, Azad Kumar, Kayvon Modjarrad, Zizheng Zheng, Min Zhao, Ningshao Xia, Peter D Kwong BSG. Structure of RSV Fusion Glycoprotein Trimer Bound to a Prefusion-Specific Neutralizing Antibody. *Science* (80-). 2013;340(6136):1113–7.
33. Lee YN, Suk Hwang H, Kim MC, Lee YT, Cho MK, Kwon YM, et al. Recombinant influenza virus carrying the conserved domain of respiratory syncytial virus (RSV) G protein confers protection against RSV without inflammatory disease. *Virology* [Internet]. Elsevier; 2015;476:217–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2014.12.004>
34. Cespedes PF, Bueno SM, Ramirez BA, Gomez RS, Riquelme SA, Palavecino CE, et al. Surface expression of the hRSV nucleoprotein impairs immunological synapse formation with T cells. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2014;111(31):E3214–23. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1400760111>
35. Hansbro PM, Starkey MR, Mattes J, Horvat JC. Pulmonary immunity during respiratory infections in early life and the development of severe asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(1):S297–302.
36. Yu-tze Ng, MBBS, FRACP; Christopher Cox, MD; Jane Atkins, MD; Ian J. Butler, MBBS F. Encephalopathy associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Child Neurol*. 2001;16(2):105–8.
37. Morichi S, Morishita N, Ishida Y, Oana S, Yamanaka G, Kashiwagi Y, et al. Examination of neurological prognostic markers in patients with respiratory syncytial virus-associated encephalopathy. *Int J Neurosci* [Internet]. 2016;7454(January):1–23. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00207454.2016.1138951>
38. Morichi S, Kawashima H, Ioi H, Ushio M, Yamanaka G, Kashiwagi Y, et al. Cerebrospinal fluid NOx (nitrite/nitrate) in RSV-infected children with CNS symptoms [Internet]. Vol. 59, Journal of Infection. W.B. Saunders; 2009 [cited 2017 Oct 23]. p. 299–301. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445309002059?via%3Dihub#bib1>
39. Rezaee F, Gibson LF, Piktel D, Othumpangat S, Piedimonte G. Respiratory syncytial virus infection in human bone marrow stromal cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45(2):277–86.
40. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection—a systematic review. *Crit Care*. 2006;10(4):R107.
41. Eisenhut M, Thorburn K, Ahmed T. Transaminase levels in ventilated children with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Intensive Care Med*. 2004;30(5):931–4.
42. ARMSTRONG DS, MENAHEM S. Cardiac arrhythmias as a manifestation of acquired heart disease in association with paediatric respiratory syncytial virus infection. *J Paediatr Child Health*. 1993;29(4):309–11.
43. Esposito S, Salice P, Bosis S, Ghiglia S, Tremolati E, Tagliabue C, et al. Altered cardiac rhythm in infants with bronchiolitis and respiratory syncytial virus infection. *BMC Infect Dis*. 2010;10:305.
44. Palomino MA, Larrañaga C, Villagra E, Camacho J, Avendaño LF. Adenovirus

- and respiratory syncytial virus-adenovirus mixed acute lower respiratory infections in Chilean infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(4):337-41.
45. María Palomino, Francisco Prado, Pamela Salinas MMA. Estudio de costo-efectividad de la profilaxis VRS en Chile. 2008;(1):185-7.
46. Hall CB. The burgeoning burden of respiratory syncytial virus among children. *Infect Disord Drug Targets* [Internet]. 2012;12(2):92-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22335498>
47. Tapia LI, Ampuero S, Palomino MA, Luchsinger V, Aguilar N, Ayarza E, et al. Respiratory syncytial virus infection and recurrent wheezing in Chilean infants: A genetic background? *Infect Genet Evol* [Internet]. 2013;16:54-61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2012.12.030>
48. Byington CL, Wilkes J, Korgenski K, Sheng X. Respiratory Syncytial Virus-Associated Mortality in Hospitalized Infants and Young Children. *Pediatrics* [Internet]. 2015;135(1):e24-31. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-2151>
49. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2005;365(9465):1147-52. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067360518778>
50. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*. 2008;86(5):408-16.
51. Wright, PF CF. Generic protocol to examine the incidence of lower respiratory infection due to respiratory syncytial virus in children less than five years of age Field test version. *World Heal Organ Doc*. 2000;
52. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289(2):179-86.
53. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis*. 2001;183(1):16-22.
54. Scheltema NM, Gentile A, Lucion F, Nokes DJ, Munywoki PK, Madhi SA, et al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2017;5(10):e984-91. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X17303443>
55. Law BJ, Carbonell-Estrany X, Simoes EAF. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: A developed country perspective. *Respir Med*. 2002;96(SUPPL. 2):1-7.
56. Nokes DJ. Respiratory Syncytial Virus Disease Burden in the Developing World. In: *Respiratory Syncytial Virus*. 2007. p. 349.
57. Sutanto A, Gessner BD, Djantik I, Steinhoff M, Murphy H, Nelson C, et al. Acute respiratory illness incidence and death among children under two years of age on Lombok Island, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2002;66(2):175-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12135290>
58. Weber MW, Milligan P, Sanneh M, Awemoyi A, Dakour R, Schneider G, et al. An epidemiological study of RSV infection in the Gambia. *Bull World Health Organ*. 2002;80(7):562-8.
59. Walsh EE. Respiratory Syncytial Virus Infection: An Illness for All Ages. *Clin Chest Med* [Internet]. Elsevier Inc; 2017;38(1):29-36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2016.11.010>
60. Allison MalloyAnn Falsey TR. Current Topics in Microbiology and Immunology Challenges and Opportunities for Respiratory Syncytial Virus Vaccines. In: *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2013. p. 211-31.
61. Cherukuri A, Patton K, Gasser RA, Zuo F, Woo J, Esser MT, et al. Adults 65 years old and older have reduced numbers of functional memory T cells to respiratory syncytial virus fusion protein. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20(2):239-47.
62. Looney RJ, Falsey AR, Walsh E, Campbell D. Effect of aging on cytokine production in response to respiratory syncytial virus infection. *J Infect Dis* [Internet]. 2002;185(5):682-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11865426>
63. Chemaly RF, Shah DP, Boeckh MJ. Management of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 2014;59(Suppl 5):S344-51.
64. Sundaram ME, Meece JK, Sifakis F, Gasser RA, Belongia EA. Medically attended respiratory syncytial virus infections in adults aged >=50 years: Clinical characteristics and outcomes. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):342-9.
65. Lee N, Lui GCY, Wong KT, Li TCM, Tse ECM, Chan JYC, et al. High Morbidity and Mortality in Adults Hospitalized for Respiratory Syncytial Virus Infections. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013;57(8):1069-77. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cit471>
66. Hall CB, Long CE, Schnabel KC. Respiratory Syncytial Virus Infections in Previously Healthy Working Adults. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2001;33(6):792-6. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/322657>
67. AR Falsey, PA Hennessey, MA Formica, Christopher Cox and EW. Respiratory Syncytial Virus Infection in Elderly and High-Risk Adults. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1749-59.
68. Widmer K, Griffin MR, Zhu Y, Williams J V., Talbot HK. Respiratory syncytial virus- and human metapneumovirus-associated emergency department and hospital burden in adults. *Influenza Other Respi Viruses*. 2014;8(3):347-52.
69. Falsey AR, Becker KL, Swinburne AJ, Nysten ES, Formica MA, Hennessey PA, et al. Bacterial complications of respiratory tract viral illness: A comprehensive evaluation. *J Infect Dis*. 2013;208(3):432-41.
70. Shah DP, Ghantaji SS, Shah JN, El Taoum KK, Jiang YJ, Popat U, et al. Impact of aerosolized ribavirin on mortality in 280 allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients with respiratory syncytial virus infections. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(8):1872-80.
71. Avendaño LF, Palomino MA, Avendan LF, Ange M, Larran C. Surveillance for Respiratory Syncytial Virus in Infants Hospitalized for Acute Lower Respiratory Infection in Chile (1989 to 2000) Surveillance for Respiratory Syncytial Virus in Infants Hospitalized for Acute Lower Respiratory Infection in Chile (1989. 2003;41(10):4879-82.
72. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics* [Internet]. 2014;134(5):e1474-502. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-2742>
73. Mejias A, Ramilo O. New options in the treatment of respiratory syncytial virus disease. *J Infect* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;71(S1):S80-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2015.04.025>
74. Emmett GA. Bronchodilators for bronchiolitis-should they be used routinely? ..reducing waste in child health one intervention at a time *Eco-Paediatrics Evidence-Based Child Heal*. 2014;9(2):301-2.
75. Ison MG. Antiviral Treatments. *Clin Chest Med*. 2017;38(1):139-53.
76. Group TPS. Reduction of Respiratory Syncytial Virus Hospitalization Among Premature Infants and Infants With Bronchopulmonary Dysplasia Using Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Prophylaxis. *Pediatrics*. 1997;99(1):93-9.
77. Siber GR, Leszczynski J, Pena-Cruz V, Ferren-Gardner C, Anderson R, Hemming VG, et al. Protective Activity of a Human Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Prepared from Donors Screened by Microneutralization Assay. *J Infect Dis*. 1992;165(3):456-63.
78. Robinson JL, Le Saux N. Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Child Health*. 2015;20(6):321-33.
79. Group T impact-RS. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Paediatrics*. 1998;102(3):531-7.
80. Huang K, Incognito L, Cheng X, Ulbrandt ND, Wu H. Respiratory Syncytial Virus-Neutralizing Monoclonal Antibodies Motavizumab and Palivizumab Inhibit Fusion. *J Virol* [Internet]. 2010;84(16):8132-40. Available from: <http://jvi.asm.org/cgi/doi/10.1128/JVI.02699-09>
81. Resch B. Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. Taylor & Francis; 2017;13(9):0. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2017.1337614%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28605249>
82. 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):532-40.
83. Farber HJ, Buckwold FJ, Lachman B, Simpson JS, Buck E, Arun M, et al. Observed Effectiveness of Palivizumab for 29-36-Week Gestation Infants. *Pediatrics* [Internet]. 2016;132(2):E341. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27432850>
84. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Vrca VB BB. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Rev J*. 2013;8(6):2243-376.
85. Hampp C, Kauf TL, Saidi AS, Winterstein AG. Cost-effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in Various Indications. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2011;165(6):498-505. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpediatrics.2010.298>
86. Cetinkaya M, Oral TK, Karatekin S, Cebeci B, Babayigit A, Yesil Y. Efficacy of palivizumab prophylaxis on the frequency of RSV-associated lower respiratory tract infections in preterm infants: determination of the ideal target population for prophylaxis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*; 2017;36(9):1629-34.
87. Committee, Committee on Infectious Diseases BG. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics* [Internet]. 2014;134(2):e620-38. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/>

doi/10.1542/peds.2014-1666

88. FONASA. Profilaxis de la infección por VRS para prematuros con y sin displasia broncopulmonar. 2017.
89. Gill MA, Welliver Sr RC. Motavizumab for the prevention of respiratory syncytial virus infection in infants. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2009;9(10):1335–45. Available from: <http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iebt20%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1517/14712590903287499>
90. Robbie GJ, Criste R, Dall'Acqua WF, Jensen K, Patel NK, Losonsky GA, et al. A novel investigational Fc-modified humanized monoclonal antibody, motavizumab-YTE, has an extended half-life in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(12):6147–53.
91. Mejias A, Garcia-Maurino C, Rodriguez-Fernandez R, Peebles ME, Ramilo O. Development and clinical applications of novel antibodies for prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection. *Vaccine* [Internet]. Elsevier Ltd; 2017;35(3):496–502. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.09.026>
92. Roymans D, De Bondt HL, Arnoult E, Geluykens P, Gevers T, Van Ginderen M, et al. Binding of a potent small-molecule inhibitor of six-helix bundle formation requires interactions with both heptad-repeats of the RSV fusion protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2010;107(1):308–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19966279%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2806771>
93. Cianci C, Langley DR, Dischino DD, Sun Y, Yu KL, Stanley A, et al. Targeting a binding pocket within the trimer-of-hairpins: small-molecule inhibition of viral fusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2004;101(42):15046–51. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15469910%5Cnhttp://www.pnas.org/content/101/42/15046.full.pdf
94. Zhang W, Yang H, Kong X, Mohapatra SSS, Juan-Vergara HS, Hellermann G, et al. Inhibition of respiratory syncytial virus infection with intranasal siRNA nanoparticles targeting the viral NS1 gene. *Nat Med* [Internet]. 2005;11(1):56–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15619625>
95. Bitko V, Musiyenko A, Shulyayeva O, Barik S. Inhibition of respiratory viruses by nasally administered siRNA. *Nat Med* [Internet]. 2005;11(1):50–5. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nm1164>
96. DeVincenzo J, Lambkin-Williams R, Wilkinson T, Cehelsky J, Nochur S, Walsh E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of an RNAi-based therapy directed against respiratory syncytial virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(19):8800–5.
97. Mejías A, Chávez-bueno S, Ríos AM, Saavedra-lozano J, Aten MF, Kapur P, et al. Anti-Respiratory Syncytial Virus (RSV) Neutralizing Antibody Decreases Lung Inflammation , Airway Obstruction , and Airway Hyperresponsiveness in a Murine RSV Model Anti-Respiratory Syncytial Virus (RSV) Neutralizing Antibody Decreases Lung Inflammation. 2004;48(5):1811–22.
98. Mejías A, Chávez-bueno S, Ríos AM, Aten MF, Raynor B, Peromingo E, et al. Comparative Effects of Two Neutralizing Anti-Respiratory Syncytial Virus (RSV) Monoclonal Antibodies in the RSV Murine Model : Time versus Potency Comparative Effects of Two Neutralizing Anti-Respiratory Syncytial Virus (RSV) Monoclonal Antibodies in . 2005;49(11):4700–7.
99. DeVincenzo JP, Whitley RJ, Mackman RL, Scaglioni-Weinlich C, Harrison L, Farrell E, et al. Oral GS-5806 Activity in a Respiratory Syncytial Virus Challenge Study. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;371(8):711–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1401184>
100. DeVincenzo JP, McClure MW, Symons JA, Fathi H, Westland C, Chanda S, et al. Activity of Oral ALS-008176 in a Respiratory Syncytial Virus Challenge Study. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(21):2048–58. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1413275>
101. Bueno SM, González PA, Cautivo KM, Mora JE, Leiva ED, Tobar HE, et al. Protective T cell immunity against respiratory syncytial virus is efficiently induced by recombinant BCG. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2008;105(52):20822–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2634951&tool=pmcentrez&rendertype=abstract%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075247%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2634951>
102. Céspedes PF, Rey-Jurado E, Espinoza JA, Rivera CA, Canedo-Marroqu??n G, Bueno SM, et al. A single, low dose of a cGMP recombinant BCG vaccine elicits protective T cell immunity against the human respiratory syncytial virus infection and prevents lung pathology in mice. *Vaccine*. 2017;35(5):757–66.
103. Gálvez NMS, Soto JA, Kalergis AM. New insights contributing to the development of effective vaccines and therapies to reduce the pathology caused by hRSV. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8).