Evaluación de la incidencia de la enfermedad del virus respiratorio sincitial en un estudio de Cohorte de Nacimiento Prospectivo en Managua, Nicaragua.

JOHN KUBALE,[1] GUILLERMINA KUAN,[2,3] LIONEL GRESH,[3] SERGIO OJEDA,[3] EDUARDO AZZIZ-BAUMGARTNER,[4] NERY SANCHEZ,[3] ROGER LOPEZ,[3,5] EVA HARRIS,[6] ANGEL BALMASEDA,[3,5] Y AUBREE GORDON[1]

[1]Departamento de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Universidad de Michigan, Michigan, Estados Unidos; [2]Centro de Salud Sócrates Flores Vivas, Ministerio de Salud, Managua, Nicaragua; [3]Instituto de Ciencias Sostenibles, Managua, Nicaragua; [4]Centro de Control y Prevención de Enfermedades, Atlanta, Georgia, Estados Unidos; [5]Laboratorio Nacional de Virología, Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia, Ministerio de Salud, Managua, Nicaragua; [6]División de Enfermedades Infecciosas y Vacunología, Escuela de Salud Pública, Universidad de California en Berkeley, California, Estados Unidos

Los hallazgos y conclusiones en este reporte pertenecen a los autores y no necesariamente representan la posición oficial del Centro de Control y Prevención de Enfermedades.

Autor correspondiente: Aubree Gordon: Escuela de Salud Pública de la Universidad de Michigan en Ann Arbor, Michigan, 48109 (gordonal@umich.edu, 734–763–3580)

Autor correspondiente alternativo: John Kubale: Escuela de Salud Pública de la Universidad de Michigan en Ann Arbor, Michigan, 48109 (jkubale@umich.edu, 513–304–1938)

This text is a Spanish translation of the following article: "Assessing the Incidence of Symptomatic Respiratory Syncytial Virus Illness Within a Prospective Birth Cohort in Managua, Nicaragua." It was published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America on July 29, 2019: https://doi.org/10.1093/cid/ciz585

Resumen: Encontramos una carga sustancial de VSR en niños nicaragüenses menores de 2 años. Alrededor de 1/3 de las muertes por causas médicas en este estudio estaban asociadas a infecciones del VSR, lo cual sugiere que este agente es un importante impulsor de la mortalidad infantil en esta población, la cual ha sido vacunada en gran medida y padece poco de malaria o VIH.

Palabras claves: Virus Respiratorio Sincitial (VSR); Nicaragua; estudio de cohorte; tasa de incidencia; neumonía

Resumen

Contexto: El virus sincitial respiratorio (VSR) es causante de un número sustancial de muertes en niños globalmente, producto de infecciones agudas del tracto respiratorio inferior (IATRI). Para evaluar la incidencia del VSR entre niños, realizamos un estudio prospectivo usando una cohorte de nacimiento compuesta de niños de 0 a 2 años de edad en Managua, Nicaragua.

Métodos: Se les realizó la prueba para detectar infección del VSR usando la reacción en cadena de la polimerasa con retro-transcriptasa a los participantes que llenaban los requisitos sintomatológicos (fiebre, historial de fiebre, o síntomas respiratorios severos [apnea, estridor, aleteo nasal, disnea, tiraje intercostal y/o cianosis central]). Se consideraron infecciones agudas del tracto respiratorio inferior aquellas con un diagnóstico de neumonía, bronquiolitis, bronquitis o hiperreactividad bronquial. Se calculó la incidencia e intervalos de confianza del 95% usando la distribución de Poisson.

Resultados: En este estudio participaron un total de 833 niños, 289 (34.7%) niños tuvieron al menos un episodio de infección causada por VSR confirmada por medio de prueba de laboratorio, y 156 (18.7%) tuvieron una infección aguda del tracto respiratorio inferior asociada al VSR (IATRI-VSR). La incidencia de infección con VSR sintomática fue de 248.1 casos por cada 1000 años-persona (intervalos de confianza de 95% [IC]: 223.2, 275.7). Mientras que los infantes de 6 a 11 meses tuvieron la incidencia más alta de enfermedad sintomática del VSR (361.3/1000 años-persona, IC 95%: 304.4, 428.8). Los infantes <3 meses tuvieron la incidencia más alta de enfermedad del VSR severa (incluyendo hospitalizaciones asociadas a la enfermedad y/o IATRI severas). También desde un 25 a 37.5% de muertes por causa médicas en este estudio estuvieron asociadas a la infección del VSR (n=8).

Conclusiones: Existe una carga sustancial del VSR entre niños de <2 años en las comunidades en Nicaragua. La infección del VSR también fue una importante causa de mortalidad infantil entre los participantes. El desarrollo e implementación de medidas efectivas de prevención y tratamiento de la enfermedad del VSR podría reducir significativamente la severidad de la enfermedad y su tasa de muerte alrededor del mundo.

Introducción

El virus respiratorio sincitial (VSR) es un causante importante de infecciones agudas del tracto respiratorio inferior (IATRI) tales como la neumonía y la bronquiolitis, especialmente en niños. En el 2015, se estima que hubo alrededor de 33.1 millones de casos de

IATRI asociadas a infección con VSR (IATRI-VSR) a nivel mundial, de los cuales 3.2 millones necesitaron ser hospitalizados [2]. Esta carga es particularmente importante entre niños menores; entre infantes de <6 meses, se calcula que hubo 1.4 millones de hospitalizaciones como resultado de las IATRI-VSR y 27,300 muertes hospitalarias [2].

Existen desigualdades importantes en la distribución de la mortalidad asociada con el VSR; ya que se estima que el 99% de las muertes hospitalarias ocurren en países de bajos o medios recursos (PBMR) [3]. En Nicaragua, las infecciones respiratorias agudas y severas (IRAS) causadas por agentes transmisibles siguen siendo una importante causa de muerte entre niños de <5 años [4]. Aunque en los últimos años, se han hecho esfuerzo para entender mejor la carga del VSR a nivel global, todavía existen importantes brechas de conocimiento especialmente en los PBMR. Aunque varios estudios han hecho uso de cohortes hospitalarias para estudiar su epidemiología [5–11], hay pocos estudios a nivel comunitario [12–16].

La infección del VSR se manifiesta clínicamente con síntomas respiratorios como la tos, la rinorrea y la dificultad para respirar. Se estima que un 97% de niños de 2 años ya están infectados con el VSR [17]. EL VSR también está relacionado con el desarrollo de enfermedades severas y se considera la causa viral más común de la neumonía entre niños <5 años [18]. En Nicaragua, la temporada en la cual las enfermedades respiratorias son más frecuentes puede perdurar desde junio hasta febrero. Mientras que ya se han documentado los patrones estacionales de la influenza en Nicaragua [19], no existe información paralela en cuanto al VSR y otros virus respiratorios.

Como resultado de su ubicuidad y potencial de causar enfermedades severas, el VSR ha sido por mucho tiempo un candidato para el desarrollo de una vacuna. Un estudio documentó que actualmente existen 21 vacunas y anticuerpos monoclonales que se encuentran en desarrollo y bajo investigación en estudios clínicos [20]. Para asegurar la continuidad de estas inversiones y sus futuras implementaciones, es de suma importancia expandir el conocimiento de la epidemiología del VSR. El propósito de este estudio es evaluar la incidencia del VSR entre niños menores en Nicaragua, que es un país tropical y de bajos recursos en Centroamérica [21]. Para realizar este estudio hicimos uso de la Cohorte de Nacimiento de la Influenza en Nicaragua [22], la cual fue diseñada originalmente para estudiar la incidencia de la influenza, pero también brinda una oportunidad única para investigar otros patógenos respiratorios como el VSR.

Métodos

Declaración de ética

Este estudio fue posible por medio de una colaboración entre el Instituto de Ciencias Sostenibles, el Ministerio de Salud en Nicaragua, la Universidad de California en Berkeley

(UCB), la Universidad de Michigan, y el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (*CDC* por sus siglas en inglés) en Estados Unidos. Este estudio fue aprobado por las Juntas de Revisión Institucional (JRI) del Ministerio de Salud en Nicaragua, de la Universidad de Michigan y la de la UCB. El CDC aprobó el estudio por medio de la aprobación de la UCB. Los padres y/o tutores de todos los participantes nos otorgaron su consentimiento informado de forma escrita para participar en este estudio.

Muestra Poblacional

Una descripción detallada de la muestra poblacional que se usó para este estudio ya fue publicada [22]. La Cohorte de Nacimiento de la Influenza en Nicaragua fue un estudio prospectivo que se llevó a cabo a lo largo de los años 2011 al 2016 en las áreas aledañas al Centro de Salud Sócrates Vivas Flores (CSSVF) de la cuidad de Managua en Nicaragua. El reclutamiento al estudio se hizo continuamente desde el 8 de septiembre del 2011 hasta el 5 de septiembre del 2014 (Gráfica Suplementaria 1). Los participantes fueron seleccionados durante su primera visita para evaluar la salud de su(s) infante(s) o por medio de visitas en casa. Aquellos que cumplían con los requisitos de elegibilidad y nos brindaron su consentimiento fueron incluidos en el estudio. Los criterios eran los siguientes (1) los infantes tenían que tener ≤ 4 semanas de vida (2) tenían que habitar en las áreas aledañas al CSSVF (3) los tutores de los infantes no tenían planes de mudarse de esta área en los próximos dos años, y (4) los tutores estaban dispuestos a presentarse al CCSVF para todas las visitas médicas de sus infantes. Los infantes que requirieron hospitalizaciones continuas por ≥4 semanas inmediatamente después de nacer no se consideraron aptos para participar en el estudio. Todos los participantes incluidos en el estudio permanecieron en este hasta que cumplieron los dos años, se perdieron durante su seguimiento o fueron retirados del estudio.

Datos

La información de base de los participantes en cuanto a su demografía, factores de riesgo, y estado socio-económico fue conseguida a través de encuestas realizadas por el personal el día de su inscripción al estudio y en marzo o abril de cada año de seguimiento. Los padres completaron un diario de síntomas, el cual fue recolectado por el personal del estudio durante las visitas en casa realizadas semanalmente. Se les tomaron muestras de secreciones respiratorias a los participantes que presentaban cualquiera de los siguientes síntomas: (1) enfermedad parecida a la influenza (EPI) – fiebre (temperatura de ≥37.8°C) o historial de fiebre y rinorrea y/o tos [23]; (2) fiebre o historial de

fiebre de origen desconocido; (3) síntomas respiratorio severos (por ejemplo: apnea, estridor, sibilancias respiratorias, tiraje intercostal, y/o cianosis central) de acuerdo al dictamen clínico del médico del estudio, independientemente de tener fiebre/historial de fiebre; o (4) aquellos que fueron hospitalizados por cualquiera de los síntomas respiratorios (ya mencionados) o por sepsis [22].

Recolección de muestras y prueba del VSR

Se tomaron muestras bucofaríngeas de los infantes <6 meses, y muestras bucofaríngeas y nasales de los infantes ≥6 meses que presentaban con la sintomatología ya mencionada. Para tomar la muestra se usaron hisopos plásticos con puntas de polyester no-floculadas (Fisher Scientific, número de catálogo: 23–400–111). Las pruebas de laboratorio para detectar el VSR fueron realizadas por el Laboratorio Nacional de Virología en el Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia (CNDR) del Ministerio de Salud de Nicaragua. El CNDR ya ha demostrado competencia en la realización de la prueba del VSR a través de la Evaluación de Calidad Externa del CCDM (Control de Calidad de las Pruebas de Diagnóstico Molecular) administrada por el CDC [24]. El ARN fue extraído (QIAmp Kit de ARN Viral, Qiagen), y puesto a prueba usando la reacción en cadena de la polimerasa con retro-transcriptasa (RT-PCR por sus siglas en inglés) en tiempo real de acuerdo a los protocolos del CDC [25].

Definiciones clínicas

Se brindó atención médica a los participantes y se obtuvieron sus datos clínicos durante todas las visitas médicas, sin importar la razón clínica. Los casos confirmados por medio de prueba de laboratorio se clasificaron como casos con enfermedad sintomática del VSR. Los casos de VSR positivos que se detectaron ≥ 14 días después del inicio de síntomas fueron clasificados como enfermedad nueva. Los casos sintomáticos de VSR fueron clasificados como IATRI asociadas al VSR (IATRI-VSR), si el médico del estudio diagnosticó una enfermedad aguda del tracto respiratorio inferior (por ejemplo, neumonía, bronquiolitis, bronquitis o hiperreactividad bronquial). El diagnóstico de neumonía se hizo de acuerdo a las normas del Manejo Integrado de las Enfermedades de la Niñez (MIEN) [26]. Los casos severos de neumonía se clasificaron como IATRI-VSR severa como lo hicieron Shi y otros en estudios anteriores [2]. Los casos de IATRI-VSR, IATRI-VSR severa y los casos confirmados que fueron hospitalizados dentro de los 14 días desde la presentación de síntomas iniciales se clasificaron como enfermedad asociada al VSR.

Cuadro 1. Características de los participantes en la muestra

Característica		**Número Total = 833[a]**
Edad el día del reclutamiento	0-2 semanas	581 (69.8)
	3-4 semanas	249 (29.9)
	5-6 semanas	3 (0.4)
Sexo masculino		415 (49.8)
Tiempo promedio de seguimiento, años-persona		1.7 (0.6[b])
Fumadores en el hogar	Si	249 (29.9)
Número promedio de miembros de familia que viven en el hogar		8.7 (4.4[b])
Madre con educación secundaria o superior (No. = 830)		677 (81.3)
Padre con educación secundaria o superior (No. = 810)		644 (77.3)
Lugar donde se obtiene el agua	Afuera	291 (35.0)
	Adentro	541 (65.0)
Piso de tierra	Si	94 (11.3)

[a]Los números entre paréntesis representan el porcentaje, a menos que se indique lo contrario.
[d]Desviación Estándar

Análisis estadístico

Para el cálculo de años-persona se usó el número de semanas entre la fecha de inscripción y el día que el participante salió del estudio (ya sea porque había cumplido los 2 años, se había retirado/a del estudio o se había perdido durante el seguimiento). Los 14 días después del inicio de síntomas de la enfermedad del VSR no contribuyeron a la contabilización de años-persona, ya que en este tiempo el participante no se consideraba que el participante estaba en riesgo de contraer la enfermedad. Sin embargo, este tiempo sí se usó para evaluar la incidencia de las IATRI severas (IATRI-VSR, IATRI-VSR severa, y hospitalizaciones asociadas a la enfermedad del VSR). Se usó la distribución de Poisson para calcular los intervalos de confianza del 95% de las tasas de incidencia. Todos los estudios estadísticos se realizaron usando el paquete estadístico SAS, versión 9.4 (SAS Institute Inc). Las gráficas se crearon usando el programa R versión 3.4.4 (R Foundation for Statistical Computing).

Resultados

Desde septiembre del 2011 hasta septiembre del 2016, se reclutaron 833 infantes y todos fueron incluidos en este estudio. El tiempo promedio de seguimiento de los participantes fue de 1.7 años (19.9 meses) (Cuadro 1). Un total de 9 infantes (1.1%) fallecieron, de los cuales 8 (88.9%) fueron por causas médicas y 1 (11.1%) uno por causas desconocidas. Más del 75% de los participantes completaron el estudio (n=629), mientras que el 23.4% (n=195) fueron retirados o se perdieron antes de que el estudio

Cuadro 2. Incidencia de los episodios de enfermedad sintomática del VSR

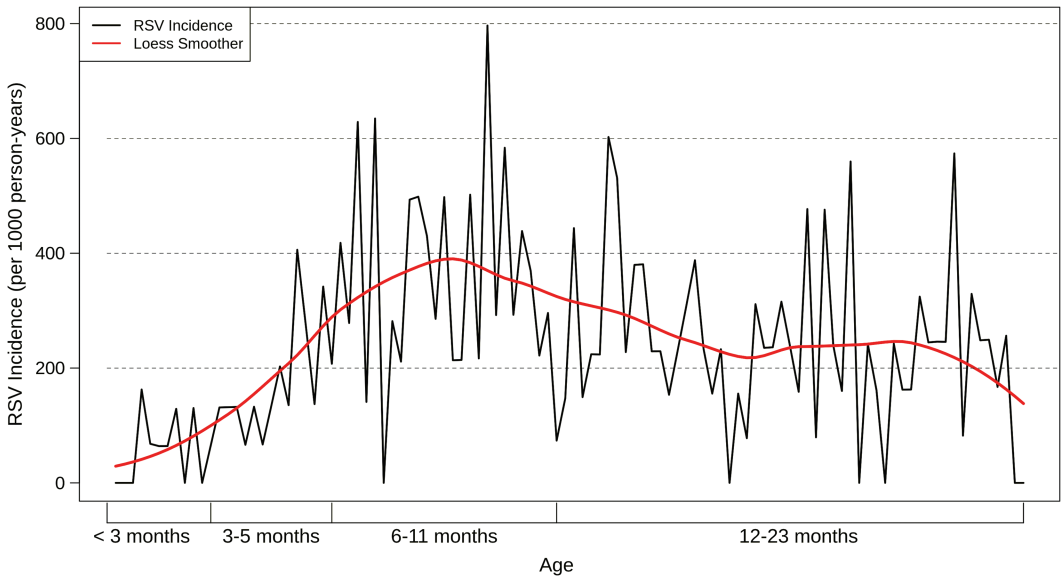
Característica		Casos de VSR	años-persona	Tasa de Incidencia (IC 95%[a]:) por cada 1000 años-persona
Todos		344	1386.8	248.1 (223.2, 275.7)
Edad	<3 meses	10	149.6	66.8 (36.0, 124.2)
	3–5 meses	37	208.2	177.7 (128.8, 245.3)
	6–11 meses	131	362.7	361.2 (304.3, 428.6)
	12–23 meses	166	666.3	249.2 (214.0, 290.1)
Sexo	Masculino	176	692.9	254.0 (219.1, 294.5)
	Femenino	168	693.9	242.1 (208.2, 281.7)

[a]Los intervalos de confianza se calcularon usando la distribución de Poisson.

finalizara. La razón más común por la cual los participantes fueron retirados o se perdieron (60.3%, n=123) fue porque se mudaron del área de estudio. No observamos ninguna diferencia demográfica sustancial entre los infantes que completaron y aquellos que no completaron el estudio (Cuadro Suplementario 1). Los participantes tuvieron un total de 17,209 visitas médicas, de las cuales 15,508 (90.1%) fueron para tratar una enfermedad aguda. La mediana del número de visitas clínicas por cada participante fue de 18 (Rango Inter-cuartil: 20), y 814 (97.7%) participantes tuvieron al menos una visita durante el estudio.

Incidencia de enfermedad sintomática del VSR

Los participantes contribuyeron a un total de 1,417.3 años-persona, y se confirmó por medio de prueba de laboratorio 344 episodios de enfermedad sintomática del VSR, 11 (3.2%) de las cuales fueron co-infecciones con influenza tipo A. No se observó enfermedad más severa entre los casos con co-infecciones. De los 833 infantes, 289 (34.7%) tuvieron al menos un episodio de enfermedad sintomática del VSR. De estos, 50 (17.3%) infantes tuvieron episodios de enfermedad sintomática del VSR recurrentes (≥ 2 episodios), y 5 (1.7%) tuvieron 3 episodios de la enfermedad. La tasa de incidencia bruta de la enfermedad sintomática del VSR fue de 248.1 casos por cada 1000 años-persona (IC 95%: 223.2, 275.7) (Cuadro 2). En general, la tasa de incidencia de la enfermedad sintomática del VSR incrementó con la edad, llegó a un pico entre infantes de 6 a 11 meses con 361.3 casos por cada 1000 años-personas (IC 95%: 304.4, 428.8), antes de caer hasta 249.2 por cada 1000 años-personas (IC 95%: 214.0, 290.1) entre niños de 12 a 23 meses (Cuadro 2 y Gráfica 1). Ciento setenta y seis (51.2%) casos de enfermedad sintomática del VSR no presentaron fiebre (≥38°C) confirmada por una enfermera/médico. Si el análisis se limitara a incluir solo casos de enfermedad sintomática del VSR con el síntoma de fiebre confirmada, la tasa de incidencia



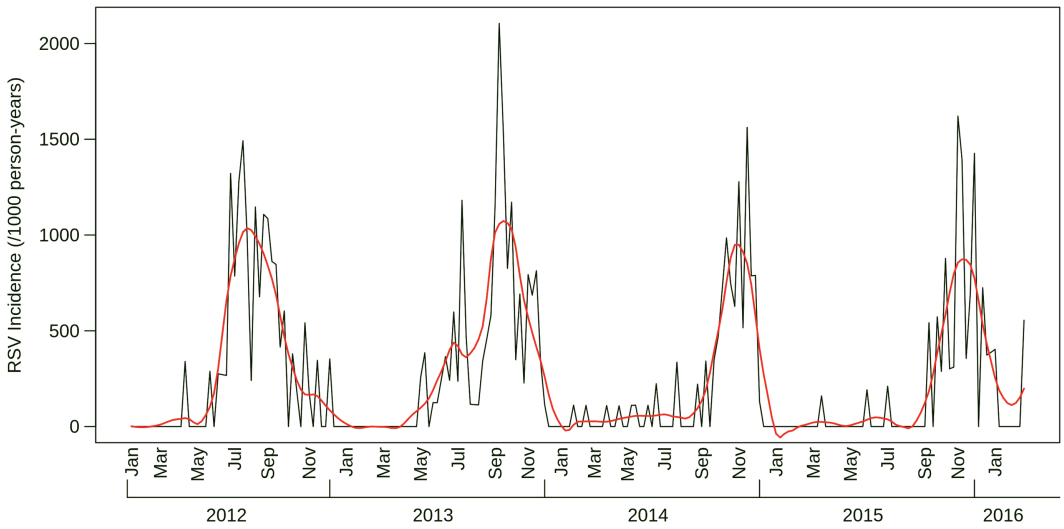
Gráfica 1. **Incidencia de la enfermedad sintomática del VSR por edad.** La línea negra es la tasa de incidencia de la enfermedad sintomática del VSR por semana de edad, mientras que la línea roja representa la tendencia general después de aplicar la función de alisamiento de Loess.

hubiera caído de un 37% hasta 66% (Cuadro Suplementario 2). La epidemia del VSR se observó desde comienzos de mayo hasta finales de septiembre, durando un promedio de 6.9 meses (rango: 4–7 meses) (Gráfica 2).

Incidencia de las IATRI-VSR y de IATRI severas

De los 344 casos de enfermedad sintomática del VSR confirmada en el laboratorio, 170 (49.4%) fueron clasificados como IATRI (Cuadro Suplementario 3), resultando en una incidencia de IATRI-VSR de 119.9 casos por cada 1000 años-persona (IC 95%: 103.2, 139.4). La incidencia del IATRI-VSR mostró la misma tendencia que la enfermedad sintomática del VSR, en la cual la incidencia asciende con la edad hasta llegar a un pico entre el grupo de infantes de 6 a 11 meses con 181.8 casos por cada 1000 años-persona (IC 95%: 143.1, 231.0). Mientras que los infantes <3 meses tuvieron la tasa más baja de la enfermedad sintomática del VSR, ellos tuvieron la tasa más alta de IATRI-VSR severa (Gráfica 3, Cuadro Suplementario 3) – sin embargo, no se encontró ninguna diferencia significativa entre las incidencias en los tres grupos de edad.

De los 170 casos de IATRI-VSR, 21 (12.4%) tuvieron enfermedad severa (Cuadro Suplementario 3), con una incidencia bruta de IATRI-VSR severa de 14.8

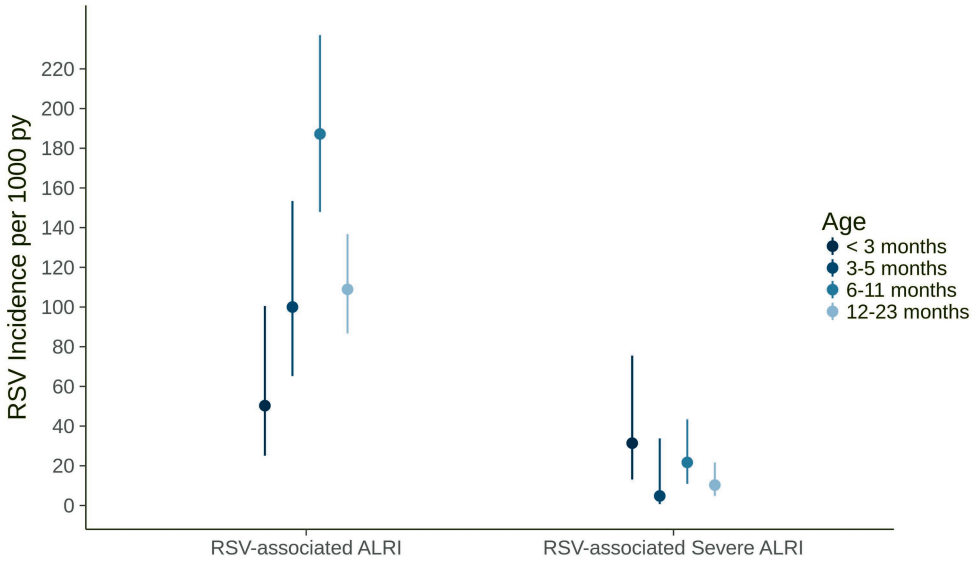


Gráfica 2. **Incidencia de la enfermedad sintomática del VSR por cada semana de estudio.** La línea negra es la tasa de incidencia de la enfermedad sintomática del VSR cada semana de estudio, mientras que la línea roja representa la tendencia estacional de transmisión después de aplicar la función de alisamiento de Loess. Los datos al principio y al final del estudio fueron truncados, en caso que el número de participantes fuera menos de 100.

por casos por cada 1000 años-persona (IC 95%: 9.7, 22.7). Los infantes <3 meses tuvieron la incidencia más alta de IATRI-VSR severa, con 31.4 casos por cada 1000 años-persona (IC 95%: 13.1, 75.5). A pesar del declive abrupto entre los infantes de 3 a 5 meses, la tendencia general de la incidencia de las IATRI-VSR severas bajó con la edad (Gráfica 3). Aunque los participantes más jóvenes (los infantes de <3 meses), sufrieron menos episodios de enfermedad sintomática del VSR (Cuadro 2 y Cuadro Suplementario 3), los episodios que padecieron fueron más severos. Ochenta por ciento de los infantes de <3 meses con la enfermedad sintomática del VSR tuvieron una IATRI-VSR (comparado a 56.8% entre los infantes de 3 a 5 meses, 51.2% de 6 a 11 meses y 44.6% de 12 a 23 meses, p=0.1 de la prueba de Pearson). Por otro lado, 50% de los infantes <3 meses con la enfermedad sintomática del VSR tuvieron una IATRI-severa (comparado a 2.7% entre los infantes de 3 a 5 meses, 6.1% de a 6 a 11 meses, y 4.2% de 12 a 23 meses, p<0.0001 de la prueba de Pearson).

Incidencia de hospitalizaciones relacionadas a la enfermedad del VSR

La incidencia de las hospitalizaciones relacionadas a la enfermedad del VSR fue de 22.6 casos por cada 1000 años-persona (IC 95%: 16.0, 31.9). Se observó un declive en la



Gráfica 3. **Incidencia de las IATRI-VSR y las IATRI-VSR severas por edad.** Gráfica de tasas de incidencia de las IATRI-VSR y las IATRI-VSR severas por grupos de edad. Las líneas en torno a las estimaciones representan los intervalos de confianza del 95% que se calcularon usando la distribución de Poisson.

incidencia de las hospitalizaciones relacionadas a la enfermedad del VSR con mayor edad. Los infantes de <3 meses tuvieron la incidencia más alta (37.7 casos por cada 1000 años-persona, IC 95%: 16.9–83.9) y se observó una caída precipitada en la tasa de incidencia entre los infantes de 3 a 5 meses. (Cuadro Suplementario 4).

Muertes asociadas al VSR

De los 8 infantes que fallecieron por causa médicas durante el estudio, 3 (37.5%) fallecieron de neumonía severa (durante una hospitalización) y obtuvieron un resultado positivo usando la prueba de RT-PCR del VSR que se realizó en las últimas semanas antes de su deceso. Dos (25.0%) de estas muertes ocurrieron dentro de las dos semanas (1 y 14 días) después del inicio de síntomas; el infante que falleció 1 día después de obtener una prueba positiva tenía 4 meses, mientras que el que falleció 14 días después del inicio de síntomas tenía 10 meses. El tercer infante de 11 meses falleció de neumonía severa 46 días después del inicio de síntomas. La tasa cruda de mortalidad asociada al VSR osciló entre 2.8 muertes por cada 1000 años-persona (IC 95%: 0.7, 11.1) si usamos 14 días como el periodo de riesgo, hasta 4.2 muertes por cada 1000 años-persona (IC 95%: 1.3, 12.9) si contamos la muerte que ocurrió 46 días después del resultado positivo.

Conclusiones

Usando datos provenientes de una cohorte propsectiva de nacimiento a nivel comunitario, encontramos una alta tasa de incidencia de enfermedad sintomática causada por VSR entre niños de <2 años en Nicaragua. Los infantes de <3 meses con infección severa del VSR tuvieron las tasas más altas de IATRI-VSR severas y hospitalizaciones. En esta cohorte de nacimiento, la enfermedad causada por VSR confirmada por medio de prueba de laboratorio se asoció a un tercio de las muertes observadas. Esta población no se ve afectada por muchos de los patógenos más comunes que contribuyen a la mortalidad infantil en los PBMR, ya que >98% de los niños reciben todas las inmunizaciones recomendadas por la OMS [27]. Además, en esta población la prevalencia del VIH es baja [28], y la malaria está ausente, lo cual sugiere que el VSR contribuye a un número sustancial de muertes infantiles. Este hallazgo tiene importantes implicaciones para aquellos países que tienen cobertura completa bajo el Programa Amplio de Inmunizaciones (PAI) pero que, aun así, se esfuerzan por reducir la mortalidad infantil.

Nuestras estimaciones son similares a aquellas provenientes de otras partes del mundo que ya han sido publicadas [12,13,29]. En un resumen acerca de la carga global de las IATRI-VSR publicado en el 2015, Shi y otros reportaron tasas de incidencia desde 26.6 hasta 343.8 por cada 1000 años-persona entre infantes de 0 a 5 meses, desde 18.0 hasta 338.1 entre infantes de 6 a 11 meses, y desde 21.8 hasta 304.3 entre niños de 12 a 23 meses [2]. Un estudio que se llevó a cabo en las sierras peruanas, publicó las estimaciones más altas en todos los grupos de edad de todos los estudios considerados – las cuales eran aproximadamente el doble de las segundas estimaciones más altas (Cuadro Suplementario 5) [2, 30]. Nuestras estimaciones de la incidencia de IATRI-VSR son similares a la mayoría de estudios a los que Shi y otros se refieren (es decir: 67, 160, and 93 por cada 1000 años-persona entre niños de 0 a 5, 6 a 11, y 12 y 23 meses respectivamente). Por otra parte, a diferencia de otros estudios, en nuestro estudio las tasas de infección con VSR sintomáticas e IATRI más altas de todos los grupos de edad las encontramos en el grupo de 6 a 11 meses. Es posible que nuestras estimaciones estén sesgadas por la inclusión la fiebre reportada o confirmada a la definición de la enfermedad del VSR sintomática, ya que la fiebre se vuelve más común con la edad. Sin embargo, un estudio en Guatemala [31] reportó una tendencia similar, lo cual sugiere que existen variaciones regionales que pueden afectar la distribución de la incidencia de la enfermedad del VSR en diferentes edades.

Existen pocos estudios acerca de la incidencia del VSR a nivel comunitario en los PBMR, especialmente aquellos en Centroamérica [2]. Shi y otros compilaron datos provenientes de 329 estudios, de los cuales solo 14 (4%) se realizaron a nivel comunitario y los casos se identificaron activamente [2]. De estos 14, solo uno se llevó a cabo en Centroamérica (Guatemala) [31]. El estudio en Guatemala reportó una tasa de incidencia de neumonía a causa del VSR entre niños de ≤18 meses de 143.6 por cada

1000 años-persona (IC 95%: 116.2–177.3) [31]. Es probable que la tasa de incidencia proveniente de la población guatemalteca fue más alta que la identificada en nuestro estudio (70.6 casos por cada 1000 años-persona (IC 95%: 58.0, 85.8) – Cuadro Suplementario 5), porque los casos de IATRI-VSR se confirmaron de una muestra de niños diagnosticados con neumonía por un médico, y no de toda la población.

La identificación y cuantificación de la mortalidad asociada al VSR representa un reto, y el lapso de tiempo adecuado que se debe de usar para clasificar las muertes asociadas al VSR todavía es objeto de debate [32]. Es posible que el pico de muertes se dé semanas después de la infección con VSR y puede estar asociado a infecciones bacterianas secundarias [33–35]. Un estudio reciente acerca de la mortalidad asociada al VSR en Minnesota incluyó muertes que ocurrieron dentro de un lapso de hasta 8 semanas después que se comprobó la infección en el laboratorio [36]. Por otra parte, la cuantificación de la mortalidad asociada al VSR en estudios comunitarios se ve limitada por el bajo número de casos que resultan en muertes. Sin embargo, en nuestro estudio, de las 8 muertes por causas médicas, 2 parecen estar directamente vinculadas al VSR porque ocurrieron dentro de las dos semanas después del inicio de la enfermedad y fueron confirmadas en el laboratorio. La tercera muerte que ocurrió 6 semanas después de comprobarse en el laboratorio, también podría atribuirse a la enfermedad del VSR. Por ende, podemos asociar del 25 al 37.5% de las muertes médicas a la enfermedad del VSR.

Este estudio cuenta con varias ventajas. Este estudio a nivel comunitario ofrece datos, nunca antes documentados, acerca de la carga del VSR en un PBMR, donde una parte sustancial de la población no busca atención médica para tratar enfermedades severas. El estudio siguió a los participantes desde su nacimiento y se identificaron las enfermedades respiratorias activamente cada semana durante todo el año. Este estudio longitudinal de cohorte prospectivo nos permitió calcular la incidencia y evaluar cuatro epidemias estacionales del VSR. Finalmente, al incluir neonatos, pudimos documentar las tasas de VSR en un grupo de edad que no ha sido estudiado antes.

Varios estudios a nivel hospitalario han demostrado que la inclusión del síntoma de la fiebre (--≥38°C-medida-o confirmada) a la definición de casos de enfermedad del VSR, especialmente en muestras compuestas de niños pequeños, de <1 año, resulta en una subestimación de casos [37–39]. Los estudios como este que hacen uso de cohortes, originalmente diseñados para estudiar la influenza, son propensos a estas subestimaciones, ya que la definición de enfermedades respiratorias es parecida a la manifestación clínica de la influenza que generalmente viene acompañada de fiebre. A diferencia de otros estudios como por ejemplo el de Saha [38], Nyawanda [37], y Rha [39] y otros, en los cuales se hicieron comparaciones de incidencia usando diferentes definiciones de la enfermedad, en nuestro estudio realizamos un análisis de sensibilidad para evaluar el impacto en la incidencia al incluir sólo los casos que presentaban con fiebre confirmada por un médico o enfermera (y no solo fiebre reportada). Si la fiebre confirmada

clínicamente hubiera sido un requisito sintomatológico para que se le realizara la prueba del VSR a los participantes, nuestras estimaciones de incidencia hubieran bajado desde un 30 a 70% dependiendo de la edad del infante. Estos hallazgos resaltan la importancia de desarrollar definiciones objetivas de casos con VSR – que es uno de los objetivos de la Iniciativa Global para la Vigilancia del VSR de la OMS [40]. Aunque es posible que nuestra definición de casos no haya capturado algunos casos sintomáticos de infección del VSR – especialmente entre los infantes <1 año –la mayoría de estos casos probablemente manifestaron enfermedad leve. El hecho de que incluimos síntomas respiratorios severos (independiente de la ocurrencia de fiebre o historial de fiebre) en nuestra definición de casos, sugiere que las estimaciones de incidencia de la enfermedad severa del VSR son aproximaciones cercanas a la verdadera carga de esta enfermedad. Ya se están realizando estudios para determinar los factores de riesgo y de pronósticos que contribuyen a esta carga viral en esta población.

Este estudio demuestra que existe una carga sustancial del VSR entre niños nicaragüenses de <2 años. La importancia del VSR en estas comunidades es indiscutible al considerar también su alta tasa de mortalidad infantil. Estos hallazgos demuestran la importancia de estudiar el costo y beneficio de las intervenciones actualmente en desarrollo para combatir la enfermedad del VSR, especialmente aquellas dirigidas hacia grupos de alto riesgo como lo son las mujeres embarazadas y los niños pequeños. Por ende, el desarrollo e implementación de medidas efectivas de prevención del VSR representan una excelente oportunidad para reducir la morbilidad y mortalidad entre niños pequeños en Nicaragua y otros PBMR.

Apoyo financiero. Este estudio se realizó con fondos del Centro de Control y Prevención de Enfermedades en Estados Unidos (Acuerdo de Colaboración 1U01GH000028–04); y del Centro Internacional Fogarty del Instituto Nacional de la Salud (K02 TW009483 to A.G.).

Posibles conflictos de interés. Todos los autores certifican que no tienen posibles conflictos de interés.

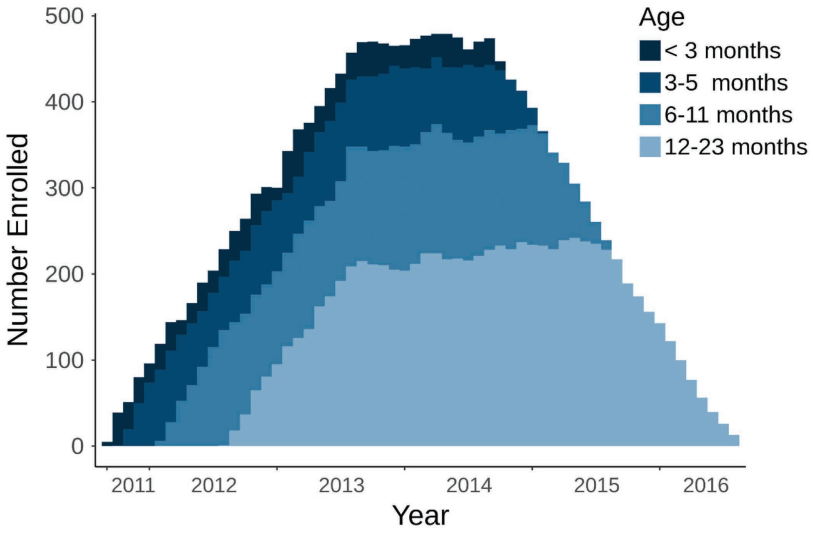
Agradecimientos: Los autores quisieran agradecer al personal de estudio del CSSVF y del Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia por llevar a cabo el estudio, a Angela JP Campbell por sus valiosos comentarios, y a todos los niños y sus familias por participar en nuestro estudio.

Referencias

1. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, y otros. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. Lancet (London, England) **2010**; 375:1545–1555.

2. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, y otros. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. Lancet (London, England) **2017**; 390:946–958.
3. Scheltema NM, Gentile A, Lucion F, y otros. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. Lancet Glob Heal **2017**; 5:e984–e991.
4. (OMS) Organización Mundial para la Salud. Nicaragua: WHO Statistical Profile. 2015; 2016.
5. Rodriguez-Auad JP, Nava-Frias M, Casasola-Flores J, y otros. The epidemiology and clinical characteristics of respiratory syncytial virus infection in children at a public pediatric referral hospital in Mexico. Int J Infect Dis **2012**; 16:e508–13.
6. Fischer Langley G, McCracken J, Arvelo W, y otros. The epidemiology and clinical characteristics of young children hospitalized with respiratory syncytial virus infections in Guatemala (2007–2010). Pediatr Infect Dis J **2013**; 32:629–635.
7. Corsello G, Di Carlo P, Salsa L, y otros. Respiratory syncytial virus infection in a Sicilian pediatric population: risk factors, epidemiology, and severity. Allergy asthma Proc **2008**; 29:205–210.
8. Gross M, Brune T, Jorch G, Rabe H, y Hentschel R. Significance of respiratory syncytial virus (RSV) infection in the 1st year of life. Infection **2000**; 28:34–37.
9. Purcell K, y Fergie J. Driscoll Children's Hospital respiratory syncytial virus database: risk factors, treatment and hospital course in 3308 infants and young children, 1991 to 2002. Pediatr Infect Dis J **2004**; 23:418–423.
10. Noyola DE, Zuviri-Gonzalez A, Castro-Garcia JA, y Ochoa-Zavala JR. Impact of respiratory syncytial virus on hospital admissions in children younger than 3 years of age. J Infect **2007**; 54:180–184.
11. Ali A, Yousafzai MT, Waris R, y otros. RSV associated hospitalizations in children in Karachi, Pakistan: Implications for vaccine prevention strategies. J Med Virol **2017**; 89:1151–1157.
12. Nokes DJ, Okiro EA, Ngama M, y otros. Respiratory syncytial virus epidemiology in a birth cohort from Kilifi district, Kenya: infection during the first year of life. J Infect Dis **2004**; 190:1828–1832.
13. Nokes DJ, Okiro EA, Ngama M, y otros. Respiratory syncytial virus infection and disease in infants and young children observed from birth in Kilifi District, Kenya. Clin Infect Dis **2008**; 46:50–57.
14. Sato M, Saito R, Sakai T, y otros. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus infections among children with acute respiratory symptoms in a community over three seasons. J Clin Microbiol **2005**; 43:36–40.
15. van der Zalm MM, Uiterwaal CSPM, Wilbrink B, y otros. Respiratory pathogens in respiratory tract illnesses during the first year of life: a birth cohort study. Pediatr Infect Dis J **2009**; 28:472–476.
16. Homaira N, Luby SP, Petri WA, y otros. Incidence of respiratory virus-associated pneumonia in urban poor young children of Dhaka, Bangladesh, 2009–2011. PLoS One **2012**; 7:e32056.
17. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, y Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. Am J Dis Child **1986**; 140:543–546.
18. Rudan I, O'Brien KL, Nair H, y otros. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. J Glob Health **2013**; 3:10401.
19. Gordon A, Ortega O, Kuan G, y otros. Prevalence and seasonality of influenza-like illness in children, Nicaragua, 2005–2007. Emerg Infect Dis **2009**; 15:408–414.
20. PATH. RSV Vaccine and mAb Snapshot. 2018. Disponible en: https://path.azureedge.net/media/documents/RSV-snapshot-2018Dec_High_Resolution_V3.pdf. Accedido el 4 de febrero del 2019.
21. El Banco Mundial. World Bank Country and Lending Groups. 2018. Disponible en: https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups.
22. Gresh L, Kuan G, Sanchez N, y otros. Burden of influenza and influenza-associated pneumonia in the first year of life in a prospective cohort study in Managua, Nicaragua. Pediatr Infect Dis J **2016**; 35:152–156.

23. Organización Panamericana para la Salud (PAHO por sus siglas en inglés); Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC). PAHO-CDC Generic Proposal for Influenza Surveillance. **2006**:1–43. Disponible en: http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/flu-snl-gpis.pdf.
24. Centro de Control y Prevención de Enfermedades. CDC-QCMD RSV EQA Individual Report - Nicaragua Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia. Atlanta, Georgia, Estados Unidos. 2015.
25. Fry AM, Chittaganpitch M, Baggett HC, y otros. The burden of hospitalized lower respiratory tract infection due to respiratory syncytial virus in rural Thailand. PLoS One **2010**; 5:e15098. Disponible en: http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0015098.
26. Organización Mundial para la Salud (OMS). WHO Regional Office for Europe guidance for sentinel influenza surveillance in humans: Edición de mayo del 2011. Copenhague, Dinamarca: 2011.
27. GAVI Alianza para la Vacunación. Reporte de Progreso Anual (2013) presentado por el Gobierno de Nicaragua. 2014; 2016.
28. Espinoza H, Sequeira M, Domingo G, José Amador J, Quintanilla M, y de los Santos T. Management of the HIV epidemic in Nicaragua: The need to improve information systems and access to affordable diagnostics. Bull World Health Organ **2011**; 89:619–620.
29. Broor S, Parveen S, Bharaj P, y otros. A prospective three-year cohort study of the epidemiology and virology of acute respiratory infections of children in rural India. PLoS One **2007**; 2:e491.
30. Wu A, Budge PJ, Williams J, y otros. Incidence and risk factors for respiratory syncytial virus and human metapneumovirus infections among children in the remote highlands of Peru. PLoS One **2015**; 10:e0130233.
31. Bruce N, Weber M, Arana B, y otros. Pneumonia case-finding in the RESPIRE Guatemala indoor air pollution trial: standardizing methods for resource-poor settings. Bull World Health Organ **2007**; 85:535–544.
32. Stockman LJ, Brooks WA, Streatfield PK, y otros. Challenges to evaluating respiratory syncytial virus mortality in Bangladesh, 2004–2008. PLoS One **2013**; 8:2004–2008.
33. Weinberger DM, Klugman KP, Steiner CA, Simonsen L, y Viboud C. Association between respiratory syncytial virus activity and pneumococcal disease in infants: a time series analysis of US hospitalization data. PLoS Med **2015**; 12:e1001776.
34. Geoghegan S, Erviti A, Caballero MT, y otros. Mortality due to respiratory syncytial virus burden and risk factors. Am J Respir Crit Care Med **2017**; 195:96–103.
35. Cohen C, Walaza S, Treurnicht FK, y otros. In- and out-of-hospital mortality associated with seasonal and pandemic influenza and respiratory syncytial virus in South Africa, 2009–2013. Clin Infect Dis **2018**; 66:95–103.
36. Bye, E; Holzbauer, S; Lees, C; Martin, K; Friedlander, H; Como-Sabetti, K; Strain, A; Reagan-Steiner, S; y Lynfield R. Respiratory Syncytial Virus Deaths in Minnesota, 2006–2017. En: Presentación Oral en la Conferencia Internacional de Enfermedades Infecciosas Emergentes del 2018. 2018.
37. Nyawanda BO, Mott JA, Njuguna HN, y otros. Evaluation of case definitions to detect respiratory syncytial virus infection in hospitalized children below 5 years in Rural Western Kenya, 2009–2013. BMC Infect Dis **2016**; 16:218.
38. Saha S, Pandey BG, Choudekar A, y otros. Evaluation of case definitions for estimation of respiratory syncytial virus associated hospitalizations among children in a rural community of northern India. J Glob Health **2015**; 5:10419.
39. Rha B, Dahl RM, Moyes J, y otros. Performance of surveillance case definitions in detecting respiratory syncytial virus infection among young children hospitalized with severe respiratory illness-South Africa, 2009–2014. J Pediatric Infect Dis Soc **2018**.
40. Organización Mundial para la Salud. WHO Global RSV surveillance pilot - objectives. 2017. Disponible en: https://www.who.int/influenza/rsv/rsv_objectives/en/. Accedido el 4 de febrero del 2019.



Gráfica suplementaria 1. **Gráfica de la distribución de los grupos de edad durante la duración del estudio.** Número de participantes enrolados en cada grupo de edad durante los 5 años del estudio.

Número de inscripciones
Año
Edad
< 3 meses
3–5 meses
6–11 meses
12–23 meses

Cuadro Suplementario 1. Características de los participantes que completaron y no completaron el estudio (fueron retirados o se perdieron durante el seguimiento)

Característica		**Total**	**Completaron**	**No Completaron**	**Valor P**
	No.	833	629	204	
Edad el día de la Inscripción	0–2 semanas	581 (69.8)	442 (70.3)	139 (68.1)	0.209
	3–4 semanas	249 (29.9)	186 (29.6)	63 (30.9)	
	5–6 semanas	3 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.98)	
Sexo	Masculino	415 (49.8)	311 (49.4)	104 (51.0)	0.747
	Femenino	418 (50.2)	318 (50.6)	100 (49.0)	
Contribución Promedio de Años-persona		1.7 (0.6[a])	1.9 (0.05[a])	1.2 (0.5[a])	<0.001
Hay fumadores en el hogar	Si	249 (70.1)	188 (29.9)	61 (29.9)	0.997
	No	584 (29.9)	441 (70.1)	143 (70.1)	
Numero promedio de miembros de familia que viven en el hogar		8.7 (4.4[a])	8.7 (4.4[a])	8.85 (4.2[a])	0.337
Madre con educación secundaria o superior		677 (81.3)	519 (82.6)	160 (79.2)	0.192
Padre con educación secundaria o superior		644 (77.3)	487 (81.3)	159 (82.4)	0.878

Los datos se representan como Numero (%), a menos que se indique lo contrario.
[a]Desviación Estándar

Cuadro Suplementario 2. Análisis de sensibilidad de la incidencia del VSR si se incluyera el síntoma de la fiebre confirmada (≥38°C) como requisito para que se realizara la prueba del VSR a los participantes.

Característica		Casos de VSR	Años-persona	Tasa de Incidencia (IC 95%[a]) por cada 1000 años-persona	Diferencia Porcentual[b]
Todos los participantes		168	1386.8	121.2 (104.2, 140.9)	51.2% menos
Edad	<3 meses	5	149.6	33.4 (13.9, 80.3)	50.0% menos
	3–5 meses	12	208.2	57.6 (232.7, 101.5)	70.3% menos
	6–11 meses	46	362.7	126.8 (95.0, 169.3)	64.1% menos
	12–23 meses	105	666.3	157.6 (130.2, 190.8)	36.8% menos
Sexo	Masculino	87	692.9	125.6 (101.8, 154.9)	50.1% menos
	Femenino	81	693.9	116.7 (93.9, 145.1)	51.8% menos

[a]Se usó la distribución de Poisson para calcular los intervalos de confianza del 95%.

[b]Al comparar a las tasas de incidencia calculadas a partir de la inclusión del síntoma de fiebre o historial de fiebre reportada (Cuadro 2).

Cuadro Suplementario 3. La incidencia del IATRI-VSR y IATRI-VSR severas por edad y sexo

Característica		Años-persona	IATRI-VSR	Tasa de Incidencia (IC 95%)	IATRI-VSR Severa	Tasa de Incidencia (IC 95%)
Todos		1417.4	170	119.9 (103.2, 139.4)	21	14.8 (9.7, 22.7)
Edad	<3 meses	159.2	8	50.3 (25.1, 100.5)	5	31.4 (13.1, 75.5)
	3–5 meses	210.0	21	100.0 (65.2, 153.4)	1	4.8 (0.7, 33.8)
	6–11 meses	368.6	67	181.8 (143.1, 231.0)	8	21.7 (10.9, 43.4)
	12–23 meses	679.7	74	108.9 (86.7, 136.7)	7	10.3 (4.9, 21.6)
Sexo	Masculino	708.3	96	135.6 (111.0, 165.6)	12	16.9 (9.6, 29.8)
	Femenino	709.1	74	104.4 (83.1, 131.1)	9	12.7 (6.6, 24.4)

Cuadro Suplementario 4. Incidencia de hospitalizaciones relacionadas a la enfermedad causada por VSR y la incidencia de la neumonía relacionada al VSR por edad y sexo.

Característica		Años-persona	Hospitalizaciones relacionadas al VSR	Tasa de Incidencia (IC 95%)	Neumonía relacionada al VSR	Tasa de Incidencia (IC 95%)
Todos		1417.4	32	22.6 (16.0, 31.9)	100	70.6 (58.0, 85.8)
Edad	<3 meses	159.2	6	37.7 (16.9, 83.9)	6	37.7 (16.9, 83.9)
	3–5 meses	210.0	1	4.8 (0.7, 33.8)	9	42.9 (22.3, 82.4)
	6–11 meses	368.6	12	32.6 (18.5, 57.3)	42	114.0 (84.2, 154.2)
	12–23 meses	679.7	13	19.1 (11.1, 32.9)	43	63.3 (46.9, 85.3)
Sexo	Masculino	708.3	18	25.4 (16.0, 40.3)	55	77.7 (59.6, 101.2)
	Femenino	709.1	14	19.7 (11.7, 33.3)	45	63.5 (47.4, 85.0)

Cuadro Suplementario 5. Comparación de las tasas de incidencia de las IATRI-VSR en otros estudios.

Ubicación [referencia]	Tasa de Incidencia de las IATRI-VSR por cada 1000 años-persona (IC 95%)			Requisitos mínimos para tomar la muestra y realizar la prueba del VSR	Tipo de estudio y muestra poblacional
	0–5 meses	6–11 meses	12–23 meses		
Nicaragua [este estudio]	**67**	**160**	**93**	**Fiebre confirmada (≥37.8°C), fiebre reportada, o síntomas respiratorios severos**	**Estudio prospectivo de cohorte de nacimiento que incluyó a niños de 0–2 años, inscritos desde su casa o durante las visitas para evaluar la salud del infante**
Peru [29]	343.8	338.1	304.3	Fiebre reportada o tos en los últimos 7 días	Estudio prospectivo de cohorte que incluyó a niños de <3 años, inscritos desde sus casas
Kenia [12,13]	147.0	63.0	71.0	Respiración dificultosa, rinorrea y/o congestión nasal, o tos en los últimos 7 días	Estudio prospectivo de cohorte de nacimiento a través de 4 años, participantes provenientes de la sala de partos o de clínicas materno- infantiles.
Daka, Bangladesh [40]	150.0	110.0	120.0	Fiebre confirmada (≥38°C), respiración dificultosa, tos, o rinorrea	Estudio prospectivo de cohorte de nacimiento que incluyó a niños de 0–2 años, participantes provenientes de las áreas aledañas a la clínica
Balabgard, India [28]	60.2	18.0	52.0	Tos o respiración dificultosa	Estudio prospectivo de cohorte de nacimiento que incluyó a niños de 0–3 años, participantes provenientes de dos pueblos después de haber sido identificados usando registros médicos
San Marcos, Guatemala [30]	107.7	172.4	124.5	Niños diagnosticados con neumonía	Estudio de control aleatorio que incluyó a niños de ≤18 meses, en el cual se compara a niños en casas que cocinan tradicionalmente a niños en casas que usan la estufa que se le brindo al grupo de intervención

Este cuadro se adaptó de la publicación de Shi y otros [2]