

Original

Utilidad de la vigilancia microbiológica del virus respiratorio sincitial en Galicia (España): 2008-2017

Miguel Servia-Dopazo^a, María Jesús Purriños-Hermida^{b,*}, Sonia Pérez^{c,d}, Juan García^e y Alberto Malvar-Pintos^b, en nombre del Grupo del Sistema de Vigilancia Microbiológica de la Gripe en Galicia[◇]

^a Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña), España

^b Servicio de Epidemiología, Dirección Xeral de Saúde Pública, Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia, Santiago de Compostela (A Coruña), España

^c Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo (Pontevedra), España

^d Grupo de Enfermedades Inflamatorias e Infecciosas y Trastornos Inmunitarios, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Servizo Galego de Saúde - Universidade de Vigo, Vigo (Pontevedra), España

^e Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de junio de 2018

Aceptado el 23 de noviembre de 2018

On-line el xxx

Palabras clave:

Virus respiratorio sincitial

Sistema de vigilancia microbiológica

Bronquiolitis

Keywords:

Respiratory syncytial virus

Microbiological surveillance system

Bronchiolitis

R E S U M E N

Objetivo: Describir si la información microbiológica del virus respiratorio sincitial (VRS) facilitada semanalmente por cuatro hospitales captura adecuadamente la estacionalidad del VRS en toda la comunidad.

Método: Estudio descriptivo retrospectivo. Se compararon las detecciones de VRS en muestras respiratorias de pacientes (ingresados y no), de todos los grupos de edad, de los cuatro hospitales que forman parte del sistema de vigilancia microbiológica (SVM), con datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos de hospitalización por bronquiolitis causada por VRS u otro microorganismo infeccioso, en pacientes menores de 5 años ingresados en cualquier hospital público de Galicia (temporadas 2008/2009 a 2016/2017). Se consideró como periodo de onda epidémica cuando la positividad de detecciones de VRS en el total de muestras respiratorias del SVM superó el 10%. Se calculó la sensibilidad del SVM como el porcentaje de ingresos ocurridos en la onda epidémica.

Resultados: La sensibilidad del SVM fue del 92% (86-96%) para los ingresos por bronquiolitis por VRS en cada temporada y del 79% (75-84%) para los ingresos por bronquiolitis totales.

Conclusiones: El SVM del VRS, basado en información de solo cuatro hospitales, mostró muy buena sensibilidad para predecir el inicio y el final de la onda anual de VRS en toda la comunidad autónoma. Estos resultados respaldan la utilización de esta información para alertar a todo el sistema sanitario del inicio de la onda.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SESPAS. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Usefulness of the microbiological surveillance of respiratory syncytial virus in Galicia (Spain): 2008-2017

A B S T R A C T

Objective: To describe whether the microbiological information of the respiratory syncytial virus (RSV), provided by four hospitals on a weekly basis, adequately captures the seasonality of the RSV in the entire community.

Method: Retrospective descriptive study. We compared the detection of RSV in respiratory samples of patients (hospitalized and not) from all age groups, from the 4 hospitals that are part of the microbiological surveillance system (MSS), with data from the Minimum Basic Data Set of hospitalization for bronchiolitis by RSV or another infectious organism, in patients under 5 years of age, admitted to any public hospital in Galicia (seasons 2008/2009 to 2016/2017). An epidemic wave period was considered when the positivity of RSV detections in the total respiratory samples of the SVM exceeded 10%. The sensitivity of the MSS was calculated as a percentage of admissions occurring in the epidemic wave.

Results: MSS sensitivity was 92% (86%-96%) for RSV bronchiolitis admissions in each season and 79% (75%-84%) for total bronchiolitis admissions.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: maria.jesus.purriños.hermida@sergas.es (M.J. Purriños-Hermida).

◇ Los miembros del Grupo del Sistema de Vigilancia Microbiológica de la Gripe en Galicia que han contribuido a redactar este artículo son: Matilde Trigo Daporta (Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra), Lucía Martínez Lamas (Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo) y Angelina Cañazares Castellanos (Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña).

<https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2018.11.009>

0213-9111/© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SESPAS. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusions: The RSV microbiological surveillance system, based on data from only 4 hospitals, showed very good sensitivity to predict the start and end of the annual RSV wave throughout the Galician region. These results support the use of this information to alert the entire health system of the onset of the wave.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of SESPAS. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la causa más común de hospitalización entre los menores de 5 años por infección de vías respiratorias bajas en todo el mundo^{1,2}. Aunque las infecciones respiratorias por el VRS se producen en todos los grupos de edad, la tasa más alta se observa en los lactantes^{1,3,4}.

El cuadro clínico suele ser leve, pero puede ser grave (bronquiolitis, neumonía, crup), especialmente si existen ciertos factores de riesgo^{5,6}; además, en los últimos años se ha evidenciado su impacto en los adultos⁷⁻⁹, en quienes puede desencadenar insuficiencia respiratoria, hospitalizaciones prolongadas y alta mortalidad¹⁰.

El virus, cuyo único reservorio es el hombre, se difunde a través de las secreciones respiratorias por contacto estrecho entre personas o con objetos contaminados. La infección natural no confiere inmunidad prolongada, por lo que las infecciones por VRS pueden repetirse a lo largo de la vida^{11,12}. Es una infección muy transmisible: casi el 75% de los/las niños/as padecen la infección en el primer año de vida y prácticamente todos en el segundo¹³.

En los climas templados del hemisferio norte suele presentarse entre octubre y marzo^{14,15}. La mayor parte de las infecciones se concentran en 10-22 semanas del año. Tener un comportamiento en onda permite identificar el periodo de mayor riesgo de infección e, indirectamente, de ingreso por bronquiolitis, ya que el VRS es el causante de la mayor parte de estos ingresos.

El tratamiento es básicamente de soporte. En la actualidad se está trabajando en el desarrollo de una vacuna, pero por ahora el palivizumab, un anticuerpo monoclonal, es la única opción preventiva disponible, aunque debido a su elevado precio su uso se limita a población pediátrica de riesgo (prematuros, displasias broncopulmonares, cardiopatías congénitas, etc.) y durante el periodo epidémico^{3,16}. Existe un gran interés por optimizar las recomendaciones de su uso, por lo que resultaría muy beneficioso poder alertar al sistema sanitario del comienzo de la onda epidémica, tanto desde una perspectiva clínica y preventiva como desde el punto de vista de salud pública, ya que al predecir el periodo de mayor carga de enfermedad se facilita la gestión de los recursos sanitarios.

En 2006, la Red Europea de Vigilancia de la Gripe recomendó incorporar la información del VRS^{17,18}. En este contexto, el Grupo de Vigilancia de la Gripe en España acordó, en la temporada 2006-2007, aprovechar la infraestructura del Sistema de Vigilancia de la Gripe para desarrollar la vigilancia del VRS en nuestro territorio^{19,20}. En 2015, la Organización Mundial de la Salud declaró como objetivo prioritario establecer un sistema de vigilancia del VRS armonizable en todo el mundo²¹. En Galicia, esta información la ofrece el sistema de vigilancia microbiológica (SVM) de la gripe, en el que participan los servicios de microbiología de cuatro hospitales del Servicio Galego de Saúde (SERGAS).

El objetivo de este estudio fue describir si la información microbiológica del VRS, facilitada semanalmente por cuatro hospitales, captura adecuadamente la estacionalidad del VRS en toda la comunidad.

Método

Diseño, ámbito de estudio y fuentes de datos

Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo, realizado en Galicia, comunidad autónoma del Noroeste de España, de clima templado, con una superficie de 29.574 km² y una población de 2.718.525 a fecha de 1 enero de 2017. En 2017, el número de nacimientos fue de 18.945, y el de menores de 5 años era de 99.400. La asistencia sanitaria es gratuita.

Los datos microbiológicos se obtuvieron de las muestras respiratorias de pacientes de todas las edades recibidas en los servicios de microbiología de cuatro hospitales universitarios (A Coruña, Ourense, Pontevedra y Vigo) que participan en el SVM, durante las temporadas 2008/2009 a 2016/2017. Las muestras fueron solicitadas a criterio clínico por todos los médicos de esas cuatro áreas, en especial de pacientes ingresados o atendidos en urgencias hospitalarias (no ingresados), que no necesariamente han de tener sospecha de gripe, y con independencia de su edad. Las técnicas microbiológicas empleadas fueron la detección de antígeno o de genoma viral mediante biología molecular (reacción en cadena de la polimerasa), técnicas empleadas desde hace años. La información facilitada por el SVM a Salud Pública se recibe semanalmente, con un retraso máximo de 3 días, y se eliminan los duplicados de la misma semana y los resultados positivos sucesivos de los pacientes ingresados.

Los datos relativos a ingresos se recogieron del Conjunto Mínimo Básico de Datos, solicitados al Servicio de Codificación Clínica y Análisis del SERGAS. Son datos de los 14 hospitales públicos de Galicia (participen o no en el sistema de vigilancia microbiológica del VRS) y el centro POVISA (Vigo), durante las últimas nueve temporadas. Los diagnósticos se clasificaron según la Clasificación Internacional de Enfermedades 9.^a edición Modificación Clínica (CIE9MC)²² en las altas de 2008 a 2015, y según la 10.^a edición (CIE10MC)²³ en las de 2016 y 2017. Se solicitaron las altas por bronquiolitis causadas por VRS (CIE9MC: 466.11; CIE10MC: J21.0), por bronquiolitis por otro microorganismo infeccioso (CIE9MC: 466.19; CIE10MC: J21.1, J21.8 y J21.9) y por bronquitis aguda (CIE9MC: 466.0; CIE10MC: J20.0 a J20.9) en los menores de 5 años. Con independencia de la posición diagnóstica, se consideraron «ingresos por». Se consideró bronquiolitis, por su asociación con el VRS y bronquitis como diagnóstico de control, buscando verificar la especificidad del diagnóstico de bronquiolitis.

Los datos del padrón continuo de habitantes se obtuvieron del Instituto Gallego de Estadística. Se consideró la población a 1 de enero del año en que acaba la temporada.

Vigilancia del VRS

La vigilancia del VRS, como la de la gripe, comienza en la semana epidemiológica 40 del año y abarca hasta la 39 del siguiente año. La semana de inicio de la onda epidémica de VRS se

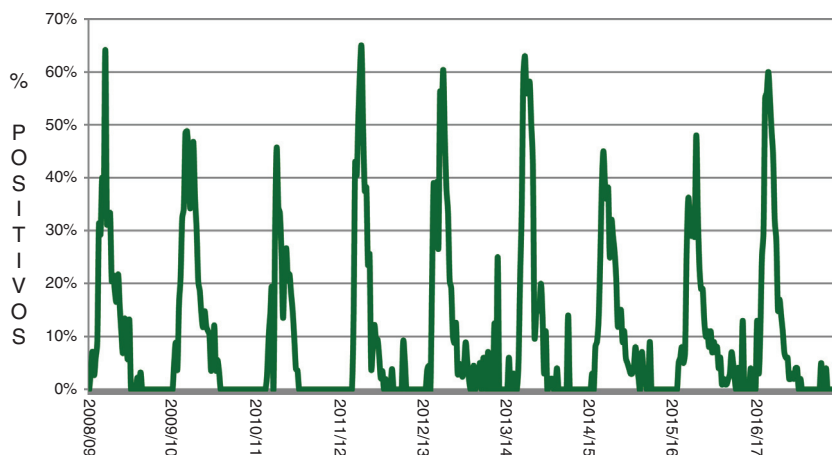


Figura 1. Positividad (%) para VRS en cuatro hospitales de Galicia. Temporada 2008/09 a 2016/17.

definió por la positividad de más del 10% en al menos 20 muestras (valor empleado en otros países, como los Estados Unidos^{13,15} y Canadá²⁴). El pico de la onda coincide con la semana con mayor porcentaje de positividad y, según criterio de los Centers for Disease Control and Prevention¹⁵, la segunda semana consecutiva con positividad <10% se consideró la última semana de la onda.

Variables e indicadores

El SVM facilitó las siguientes variables: sexo, edad, fecha de toma de la muestra, área sanitaria, servicio de procedencia de la muestra, estatus de ingresado o no, técnica diagnóstica realizada y resultado (positivo/negativo/anulada). El Servicio de codificación clínica y análisis facilitó el identificador del caso, el año, el hospital, el sexo, la edad, la fecha de ingreso y el diagnóstico según código CIE.

Se calcularon las tasas de positividad de las muestras, por semana epidemiológica, y las tasas de ingreso, con datos del padrón, expresadas en ingresos por mil habitantes ($i/10^3h$). Se comparó la evolución temporal, por semana epidemiológica, del porcentaje de resultados microbiológicos positivos con los ingresos por bronquiolititis, asociados o no a VRS, en menores de 5 años, y los ingresos por bronquiolititis declarados por los hospitales del SVM y por el resto de los hospitales. Se calculó la sensibilidad como el porcentaje de pacientes ingresados en el momento temporal definido por el concepto onda respecto al total de ingresos, y se calculó el coeficiente de variación del porcentaje de ingresos en onda para las nueve temporadas. El análisis se realizó con Excell y Epidat 4.2.

Resultados

Se incluyeron los resultados de 27.718 muestras respiratorias, de otros tantos pacientes. De los 16.834 casos de los que se disponía de la edad, el 56% de las muestras estudiadas y el 86% de las detecciones de VRS pertenecían a menores de 5 años. La onda del VRS en las nueve temporadas de estudio se inició entre las semanas 44 y 47, y se alcanzó el pico epidémico entre la semana 47 y la 1 del siguiente año. Como excepción, la temporada 2016/2017 se inició en la semana 38 y alcanzó el pico en la semana 45. Entre el inicio de la onda y su pico transcurrieron 4-8 semanas (mediana: 6 semanas). La tasa de detección de VRS (por semana, en cada temporada) se muestra en la figura 1, en la que se observa que en la semana pico se alcanzan valores de positividad en torno al 45-65% (media: 56%).

El porcentaje de positividad en la semana del pico de la onda, que va de un 45% a un 65%, se recoge en la tabla 1; además de la semana epidemiológica de comienzo de la onda epidémica en cada temporada, se observa que transcurren entre 3 y 7 semanas hasta que se alcanza el pico de la onda.

Tabla 1

Semanas en las que se inicia, se alcanza el valor máximo y finaliza la onda epidémica, con el valor máximo del porcentaje de positivos para virus sincitial respiratorio alcanzado en las muestras respiratorias estudiadas semanalmente

Temporada	Semana 0 ^a	Semana pico ^b	Semana fin de onda ^c	Positividad ^d (%)
2008-2009	46	50	13	64
2009-2010	44	49	13	49
2010-2011	47	52	10	46
2011-2012	47	52	08	65
2012-2013	44	51	07	51
2013-2014	47	50	11	63
2014-2015	44	47	08	45
2015-2016	47	53	09	48
2016-2017	38	45	02	60

^a Semana 0: semana en la que se alcanza el 10% de positividad con al menos 20 muestras.

^b Semana pico: semana en la que se alcanza el mayor porcentaje de positividad para virus sincitial respiratorio en las muestras respiratorias estudiadas.

^c Semana fin de onda: segunda semana consecutiva con positividad menor del 10%.

^d Positividad: resultados positivos para virus sincitial respiratorio entre las muestras respiratorias estudiadas, en la semana pico.

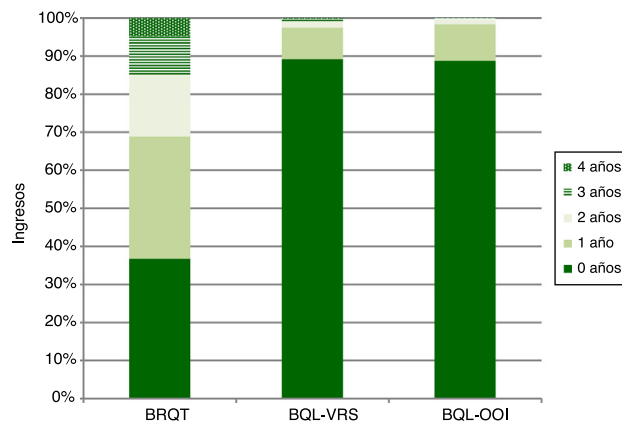


Figura 2. Ingresos (%) por bronquitis aguda (BRQT), por bronquiolititis debida a VRS (BQL-VRS), por bronquiolititis debida a otros organismos infecciosos (BQL-OOI), y por años de vida, en Galicia. Temporadas 2008/09 a 2016/17.

La distribución por edades de los ingresos en menores de 5 años se muestra en la figura 2. El 88% de los ingresos por bronquiolititis correspondieron a pacientes menores de 1 año. En este grupo de edad, la tasa de ingresos ($i/10^3h$ -temporada) por bronquiolititis fue de 22,4 por VRS y de 15,5 por otro microorganismo infeccioso. Un 65% de los ingresos por bronquitis aguda se registraron en

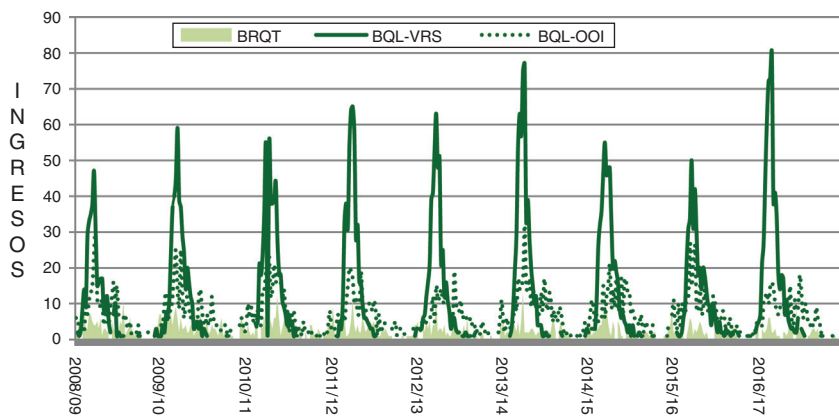


Figura 3. Ingresos (número) por bronquitis aguda (BRQT), por bronquiolitis debida a VRS (BQL-VRS) y por bronquiolitis debida a otro organismo infeccioso (BQL-OOI), por semana, en Galicia. Temporadas 2008/09 a 2016/17.

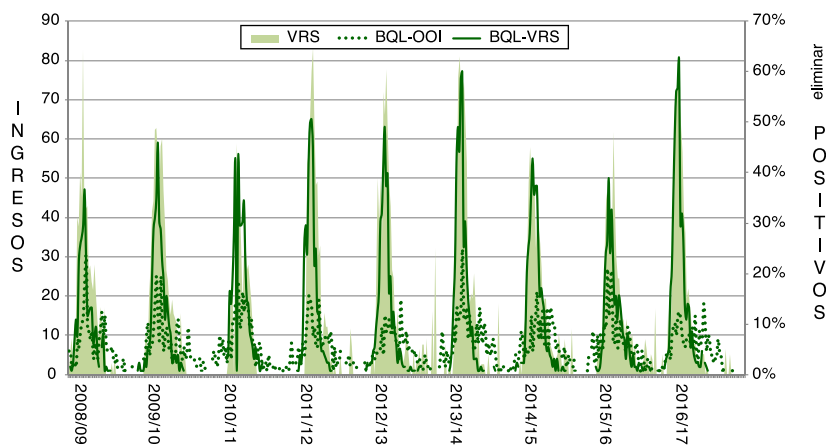


Figura 4. Ingresos (número) por bronquiolitis debida a VRS (BQL-VRS) y por bronquiolitis debida a otro organismo infeccioso (BQL-OOI) en Galicia, junto con el porcentaje de muestras positivas para VRS en cuatro hospitales de Galicia, por semana, de la temporada 2008/09 a la 2016/17.

pacientes de 1-4 años de edad. La tasa de ingreso por bronquitis en menores de 1 año fue de 2,3 i/10³h-temporada.

La distribución semanal del número de ingresos por bronquiolitis y bronquitis aguda se recoge en la figura 3, en la que se observa que, a diferencia de los ingresos por bronquitis, los debidos a bronquiolitis muestran una onda epidémica clara.

En la figura 4 puede verse la coincidencia temporal entre la positividad para VRS de las muestras respiratorias de los cuatro hospitales del SVM y los ingresos por bronquiolitis, especialmente debida a VRS, de todos los hospitales públicos del SERGAS y POVISA.

La figura 5 muestra un patrón temporal similar entre los ingresos semanales por bronquiolitis en los cuatro hospitales que participaron en el SVM, que pertenecen a tres provincias diferentes, y los ingresos del resto de los hospitales de la comunidad, distribuidos por las cuatro provincias de Galicia.

Los ingresos en la onda de VRS suponen el 92% (86-96%) de los ingresos por bronquiolitis debida a VRS de la temporada y el 79% (75-84%) de los ingresos por bronquiolitis de cualquier origen. La variabilidad entre temporadas es muy baja (tabla 2).

Discusión

La vigilancia del VRS en el marco del SVM de la gripe en Galicia ha permitido definir el periodo de circulación de este virus en las últimas temporadas en esta comunidad, que concuerda con lo obtenido en el conjunto de España²⁰.

Se ha constatado una mayor proporción de muestras positivas de VRS en pacientes menores de 5 años, en concordancia con otros trabajos que evidenciaron el mayor impacto del VRS en la población

infantil²⁴⁻²⁶. Además, la mayor parte de los ingresos debidos a bronquiolitis por VRS se produjeron en menores de 1 año. Esta distribución podría reflejar la rápida disminución de los títulos de anticuerpos maternos protectores después del nacimiento, como refleja un estudio previo en el que la positividad de inmunoglobulina G anti-VRS disminuía del 83% tras el nacimiento al 73% en el primer mes y al 6% a los 3 meses de edad²⁷. Dado que la tasa de hospitalizaciones por VRS es alta en los menores de 1 año, y que los ensayos clínicos de la vacuna están ya en fase III, la futura estrategia de vacunación podría consistir en vacunar al recién nacido poco después del nacimiento o a la madre durante el embarazo^{3,28}.

Las variaciones estacionales observadas en las hospitalizaciones por VRS, con mayor incidencia de noviembre a febrero, coinciden con los hallazgos en otras regiones con un clima similar al de Galicia¹⁵. Disponer de esta información de hospitalizaciones por VRS ha permitido conocer la carga de enfermedad asociada al VRS, lo cual es importante porque supone la utilización de más recursos, tal como recogen otros trabajos²⁹.

En la reunión de noviembre de 2015 del grupo de trabajo del VRS del Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades se estableció como uno de los objetivos futuros optimizar y formalizar el sistema de vigilancia virológica del VRS en Europa³, ya que en la actualidad no se dispone de una estimación exacta de la carga de enfermedad por VRS, la vigilancia pasiva del VRS basada en el laboratorio no está normalizada y, en muchos países, no hay información sobre el número total de muestras respiratorias de las que se obtienen estos datos (información disponible en Galicia).

Una limitación de este trabajo es que los datos incluyeron positividad tanto de la detección de antígeno como de genoma viral

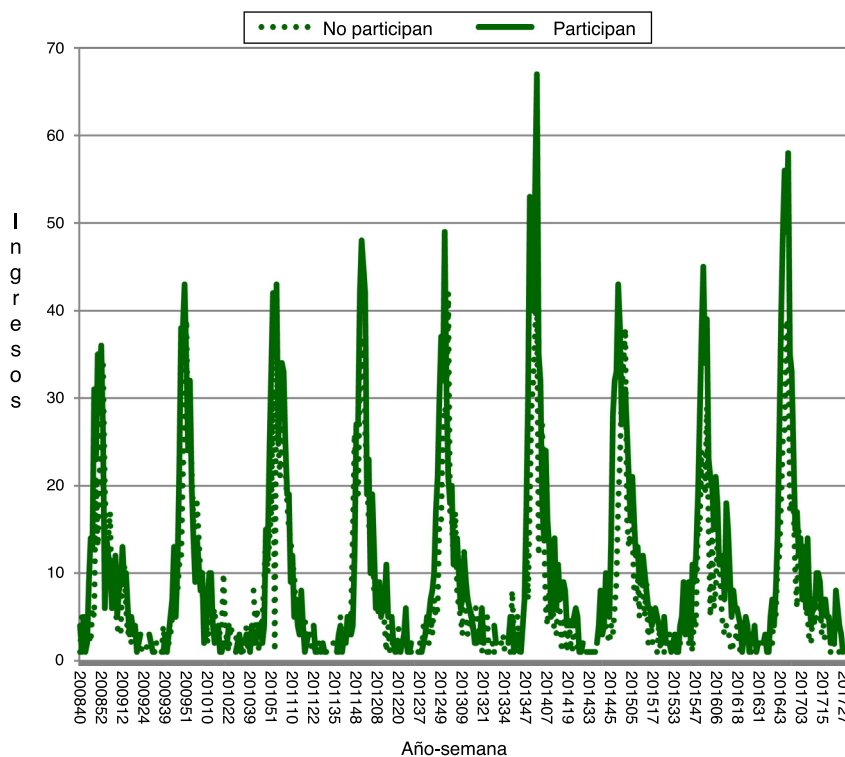


Figura 5. Ingresos (número) por bronquiolitis de cualquier etiología, por temporada, en los hospitales gallegos que participaron en el sistema de vigilancia microbiológica y en los que no participaron.

Tabla 2

Porcentaje de ingresos en las semanas con positividad para virus respiratorio sincitial >10%, por temporada, junto al coeficiente de variación en el conjunto de las temporadas, por motivo de ingreso

	2008/2009	2009/2010	2010/2011	2011/2012	2012/2013	2013/2014	2014/2015	2015/2016	2016/2017	CV
Bronquitis aguda	49%	53%	53%	37%	50%	48%	53%	43%	45%	11%
Bronquiolitis por VRS	92%	96%	94%	89%	92%	95%	93%	86%	95%	3%
Bronquiolitis por otros microorganismos	68%	68%	68%	52%	50%	64%	57%	61%	55%	11%
Bronquiolitis total	81%	84%	83%	75%	76%	82%	78%	75%	81%	4%

CV: coeficiente de variación; VRS: virus respiratorio sincitial.

mediante métodos moleculares, lo que podría afectar a los resultados porque las dos técnicas no tienen idéntica sensibilidad y especificidad. Aun así, tras 9 años de experiencia puede concluirse que el sistema de vigilancia del VRS, fundado en los datos microbiológicos que proporcionan semanalmente cuatro hospitales gallegos, captura adecuadamente la temporalidad del total de los ingresos por bronquiolitis que ocurren en Galicia. Además, el 10% de positividad de las muestras parece un límite adecuado para identificar el comienzo de la onda anual, en la que ocurren de media el 92% de los ingresos de menores de 5 años por bronquiolitis debida a VRS y el 79% de los ingresos por bronquiolitis de cualquier causa. Por todo ello, desde el año 2013 (tras realizar una primera exploración de este estudio) el Servicio de Epidemiología de Salud Pública de Galicia alerta al sistema sanitario del inicio de la onda y cada semana actualiza esta información en su página web³⁰.

Conclusiones

El SVM de la circulación del VRS de los cuatro hospitales tiene una buena sensibilidad para detectar en toda Galicia la temporalidad de la onda de VRS en la que se captura el 92% de los ingresos por bronquiolitis debida a VRS, por lo que la definición de onda sería adecuada.

¿Qué se sabe sobre el tema?

El virus respiratorio sincitial causa cada año, en todo el mundo, el ingreso hospitalario de 3,4 millones de infantes menores de 5 años y entre 66.000 y 199.000 muertes en este grupo poblacional; además, cada vez existe una mayor evidencia de su gran impacto en la población adulta. Conocer con precisión el inicio de la onda estacional anual supondría una enorme ventaja para el sistema sanitario.

¿Qué añade el estudio realizado a la literatura?

El sistema de vigilancia microbiológica del virus respiratorio sincitial (basado en la información de cuatro hospitales), enmarcado en el sistema de vigilancia de la gripe en Galicia, predice con solo 3 días de retraso el inicio de la onda anual de virus respiratorio sincitial en Galicia en los últimos 9 años.

Editor responsable del artículo

Enrique Castro Sánchez.

Contribuciones de autoría

M.J. Purriños-Hermida recogió los datos de este trabajo de las fuentes descritas. Los dos autores principales, M. Servia-Dopazo y M.J. Purriños-Hermida, participaron en el diseño, el análisis y la interpretación de los resultados, así como en la escritura del artículo. S. Pérez participó en la interpretación de los resultados y en la escritura del artículo. J. García participó en la interpretación de los resultados y revisó el manuscrito final. A. Malvar-Pintos participó en el diseño y supervisó y colaboró en todos los pasos necesarios para la elaboración de este documento. Todas las personas firmantes revisaron el manuscrito final y lo aprobaron para su publicación.

Agradecimientos

Queremos agradecer a los técnicos de laboratorio de los servicios de microbiología de los hospitales participantes su colaboración y trabajo diario, sin los que habría sido imposible realizar este trabajo. Así mismo, queremos agradecer al Servicio de Codificación de la Subdirección Xeral de Avaliación Asistencial e Garantías del SERGAS el acceso a los datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos de todos los hospitales públicos de Galicia y Povisa.

Financiación

Ninguna.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1545-55.
2. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet*. 1999;354:847-52.
3. ECDC. Workshop on burden of RSV disease in Europe. ECDC Expert Consultation Meeting. Stockholm, 23-24 November 2015 [consultado 10 May 2018]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/press/events/Documents/Meeting%20report%20ECDC%20RSV%20surv%20and%20burden%20of%20disease%20workshop%2023-24%20Nov.pdf>
4. Homaira N, Oei JL, Mallitt KA, et al. High burden of RSV hospitalization in very young children: a data linkage study. *Epidemiol Infect*. 2016;144:1612-21.
5. Committee on Infectious Diseases and Bronchiolitis. Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134:415-20.
6. Jepsen MT, Trebbien R, Emborg HD, et al. Incidence and seasonality of respiratory syncytial virus hospitalisations in young children in Denmark, 2010 to 2015. *Euro Surveill*. 2018;23:3.
7. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, et al. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med*. 2005;352:1749-59.
8. Van Asten L, van den Wijngaard C, van Pelt W, et al. Mortality attributable to 9 common infections: significant effect of influenza A, respiratory syncytial virus, influenza B, norovirus, and parainfluenza in elderly persons. *J Infect Dis*. 2012;206:628-39.
9. Fleming DM, Taylor RJ, Lustig RL, et al. Modelling estimates of the burden of respiratory syncytial virus infection in adults and the elderly in the United Kingdom. *BMC Infect Dis*. 2015;15:443.
10. Lee N, Lui GC, Wong KT, et al. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1069-77.
11. Ohuma EO, Okiro EA, Ochola R, et al. The natural history of respiratory syncytial virus in a birth cohort: the influence of age and previous infection on reinfection and disease. *Am J Epidemiol*. 2012;176:794-802.
12. Hall CB, Walsh EE, Long CE, et al. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*. 1991;163:693-8.
13. Panozzo CA, Stockman LJ, Curns AT, et al. Use of respiratory syncytial virus surveillance data to optimize the timing of immunoprophylaxis. *Pediatrics*. 2010;126:e116.
14. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J. Prevención de la infección por virus respiratorio sincitial (VRS). *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología. Actualizado en 2008*.
15. Haynes AK, Prill MM, Iwane MK, et al.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Respiratory syncytial virus - United States, July 2012-June 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:1133-6. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:1181 [consultado 2 May 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6348a3.htm>
16. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134:415-20.
17. Meerhoff TJ, Fleming D, Smith A, et al. Surveillance recommendations based on an exploratory analysis of respiratory syncytial virus reports derived from the European Influenza Surveillance System. *BMC Infect Dis*. 2006;6:128.
18. Meerhoff TJ, Mosnier A, Schellevis F, et al. Progress in the surveillance of respiratory syncytial virus (RSV) in Europe: 2001-2008. *Euro Surveill*. 2009;14:40.
19. Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2016-2017.
20. Jiménez-Jorge S, Delgado-Sanz C, de Mateo S, et al. Vigilancia del virus respiratorio sincitial en el marco del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España, 2006-2014. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34:117-20.
21. Modjarrad K, Giersing B, Kaslow DC, et al. WHO RSV Vaccine Consultation Expert Group WHO consultation on respiratory syncytial virus vaccine development report from a World Health Organization meeting held on 23-24 March 2015. *Vaccine*. 2016;34:190-7.
22. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Health-related Problems, 9th revision. Geneva: WHO; 2012.
23. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Health-related Problems, 10th revision. Geneva: WHO; 2016.
24. Paes BA, Craig C, Pigott W, et al. Seasonal respiratory syncytial virus prophylaxis based on predetermined dates versus regional surveillance data. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:e360-4.
25. Fleming DM, Pannell RS, Elliot AJ, et al. Respiratory illness associated with influenza and respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child*. 2005;90:741-6.
26. Učakar V, Sočan M, Trilar KP. The impact of influenza and respiratory syncytial virus on hospitalizations for lower respiratory tract infections in young children: Slovenia, 2006-2011. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7:1093-102.
27. Hacimustafaoglu M, Celebi S, Aynaci E, et al. The progression of maternal RSV antibodies in the offspring. *Arch Dis Child*. 2004;89:52-3.
28. Munoz FM, Piedra PA, Glezen WP. Safety and immunogenicity of respiratory syncytial virus purified fusion protein-2 vaccine in pregnant women. *Vaccine*. 2003;21:3465-7.
29. Carbonell-Estrany X, Pérez-Yarza EG, García LS, et al., IRIS (Infección Respiratoria Infantil por Virus Respiratorio Sincitial) Study Group. Long-term burden and respiratory effects of respiratory syncytial virus hospitalization in preterm infants - The SPRING study. *PLoS One*. 2015;10:e0125422.
30. Servizo Galego de Saúde. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia. Virus sincitial respiratorio. Disponible en: www.sergas.es/Saude-publica/Virus-Sincitial-Respiratorio