

Epidemiología y carga de enfermedad por VRS en España. SiVIRA, temporadas 2021-22 y 2022-23

Epidemiology and burden of RSV disease in Spain. SiVIRA, 2021-22 and 2022-23 seasons

Tania Carolina Puma-Olguin¹  0009-0003-2580-972X

Clara Mazagatos^{1,2}  0000-0002-6909-6923

Silvia Galindo-Carretero¹  0009-0004-8788-5434

Lorena Vega-Piris¹  0000-0001-9781-9626

Marcos Lozano-Álvarez^{1,2,4}  0009-0008-7769-1301

Gloria Pérez-Gimeno^{1,2}  0000-0003-3435-4854

Susana Monge^{1,3}  0000-0003-1412-3012

Amparo Larrauri^{1,2}  0000-0002-1704-2245

¹Departamento de Enfermedades Transmisibles, Centro Nacional de Epidemiología (CNE), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid 28029, España.

²CIBER de Epidemiología y Salud Pública, Instituto de Salud Carlos III (CIBERESP, ISCIII), Madrid 28029, España.

³CIBER de Enfermedades Infecciosas, Instituto de Salud Carlos III (CIBERINFEC, ISCIII), Madrid 28029, España.

⁴Escuela Internacional de Doctorado de la UNED, Doctorado en Ciencias Biomédicas y Salud Pública, 28015 Madrid, España.

Correspondencia

Tania Carolina Puma Olguin
tania.puma@isciii.es

Contribuciones de autoría

Todos los autores han leído y están de acuerdo con la publicación de la última versión.

Agradecimientos

A las personas que trabajan en los distintos niveles de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica mejorando día a día la notificación de los casos.

Financiación

Este trabajo no recibió financiación externa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Cita sugerida

Puma-Olguin TC, Mazagatos C, Galindo-Carretero S, Vega-Piris L, Lozano-Álvarez M, Pérez-Gimeno G, Monge S, Larrauri A. Epidemiología y carga de enfermedad por VRS en España. SiVIRA, temporadas 2021-22 y 2022-23. Boletín Epidemiológico Semanal. 2024;32(1):21-35. doi: 10.4321/s2173-92772024000100003

Resumen

Introducción: Es esencial conocer la carga de enfermedad de la infección respiratoria aguda por Virus Respiratorio Sincitial (VRS) antes de la implementación de cualquier medida preventiva. El objetivo de este estudio es describir la epidemiología de la infección por VRS y estimar su carga de enfermedad en España a partir del Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda (SiVIRA).

Método: Con datos de SiVIRA se estimaron casos en Atención Primaria y hospitalizaciones por VRS, por grupo de edad, en las temporadas de 2021-22 a 2022-23. Las hospitalizaciones estimadas con SiVIRA se compararon con datos de altas hospitalarias por VRS en el periodo 2016-2020, obtenidas del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD).

Resultados: SiVIRA estimó un promedio por temporada de 907.194 casos en Atención Primaria y 29.081 hospitalizaciones por VRS en España. Los <5 años concentraron 259.013 casos (28,6%) y 15.375 hospitalizaciones (52,9%), y requirieron con mayor frecuencia ventilación mecánica invasiva (6,9%) y admisión en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (14,4%). En ≥65 años se estimaron 128.590 casos (14,2%) y 10.360 hospitalizaciones (35,6%). En el análisis ampliado del CMBD, se observaron 21.258 hospitalizaciones en <5 años (42,4%), y 22.758 en los ≥65 años (45,4%).

Conclusiones: El mayor impacto de la infección por VRS se produce en los niños <5 años, especialmente en <1 año. La considerable carga hospitalaria en adultos mayores aconseja valorar medidas preventivas de salud pública. Las estimaciones de carga hospitalaria a partir de la vigilancia SiVIRA fueron comparables a las obtenidas con el análisis ampliado del CMBD.

Palabras clave: Carga de enfermedad; Virus Respiratorio Sincitial (VRS); Vigilancia centinela; Infección Respiratoria Aguda; Hospitalización por VRS; España.

Abstract

Introduction: It is essential to know the disease burden of acute respiratory infection due to respiratory syncytial virus (RSV) before implementing preventive measures. The aim of this study is to describe the epidemiology of RSV infection and estimate its disease burden in Spain using the Acute Respiratory Infection Surveillance System (SiVIRA).

Method: SiVIRA data were used to estimate primary care cases and hospitalisations due to RSV by age group in 2021-22 to 2022-23 seasons. SiVIRA-estimated hospitalisations were compared with data on hospital discharges due to RSV in 2016 to 2020 from the Minimum Basic Data Set (MBDS).

Results: SiVIRA estimated a season average of 907,194 primary care cases and 29,081 hospitalisations due to RSV in Spain. Those aged <5 years accounted for 259,013 cases (28.6%) and 15,375 hospitalisations (52.9%), most commonly requiring invasive mechanical ventilation (6.9%) and intensive care unit (ICU) admission (14.4%). In those aged ≥65 years, 128,590 cases (14.2%) and 10,360 hospitalisations (35.6%) were estimated. In the extended MBDS analysis, 21,258 hospitalisations were observed in those aged <5 years (42.4%) and 22,758 in those aged ≥65 years (45.4%).

Conclusions: The greatest impact of RSV infection occurs in those aged <5 years, particularly in those aged <1 year. The substantial hospital burden in older adults suggests that preventive public health measures should be considered. Estimates of hospital burden from SiVIRA surveillance were comparable to those from the extended MBDS analysis.

Keywords: Disease burden; Respiratory Syncytial Virus (RSV); Sentinel surveillance; Acute Respiratory Infection; RSV Hospitalization; Spain.

INTRODUCCIÓN

El virus respiratorio sincitial (VRS) es el patógeno más frecuente identificado en lactantes y niños pequeños con infección respiratoria aguda (IRA) de vías inferiores, y es la principal causa de hospitalización en niños a nivel global. El VRS también afecta a adultos mayores, teniendo un importante impacto en salud pública y en el sistema asistencial.

A nivel global, se estima que en 2019 hubo 33 millones de episodios de infección respiratoria aguda de vías inferiores asociadas a VRS, 3,6 millones de ingresos hospitalarios, 26.300 muertes hospitalarias, y 101.400 muertes atribuibles a VRS en niños menores de 5 años. En el grupo de 0-6 meses de edad se estima que se producen 6,6 millones de episodios asociados a VRS al año, y 1,4 millones de ingresos hospitalarios. Respecto a mortalidad, se estimaron 13.300 muertes hospitalarias por VRS y 45.700 fallecimientos totales atribuibles a VRS del total de muertes que ocurren en el grupo de 0-60 meses de forma global⁽¹⁾. En el ámbito europeo, se estimó que uno de cada 56 de los nacidos a término ingresó en el hospital por una infección asociada a VRS durante el primer año⁽²⁾. Otro estudio sobre carga de enfermedad global del VRS en personas de 65 años y más, estimó que en 2015 hubo 1,5 millones de episodios de infección respiratoria aguda asociada a VRS, 336.000 hospitalizaciones, y 14.000 muertes hospitalarias a nivel mundial⁽³⁾.

La emergencia de COVID-19 dio lugar a la implementación en España del Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda (SiVIRA), que permite monitorizar la evolución de episodios de infección respiratoria aguda en Atención Primaria (IRAs) y de infección respiratoria aguda grave en hospitales (IRAG) mediante una vigilancia integral respiratoria, así como vigilar de forma más específica las epidemias de gripe, COVID-19 e infección por virus respiratorio sincitial (VRS), en consonancia con las guías europeas del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS)^(4,5,6).

La vigilancia de la infección por VRS en el marco de SiVIRA a partir de la temporada 2021-22 ha permitido por primera vez realizar estimaciones de carga de enfermedad de VRS a nivel nacional, con datos de vigilancia. Puesto que no se disponen de series de vigilancia de VRS previas a la 2021-22, las estimaciones de la carga hospitalaria de infección por VRS, en las temporadas 2021-22 y 2022-23, se compararon con las estimaciones de hospitalizaciones asociadas a VRS a partir del CMBD. A pesar de tratarse de sistemas diferentes, con los que se estiman hospitalizaciones confirmadas de VRS y diagnósticos clínicos sin confirmación, respectivamente, esta aproximación podría permitir validar de algún modo las estimaciones de carga hospitalaria obtenidas a partir del nuevo sistema de vigilancia SiVIRA.

Para reducir la carga hospitalaria asociada a VRS, existen medidas farmacológicas como la vacunación en adultos mayores y mujeres durante el embarazo, que ya se recomiendan en algunos países^(8,9), o la inmunización pasiva con anticuerpos en bebés tras del nacimiento⁽⁷⁾. En la Unión Europea (UE), el anticuerpo monoclonal humanizado (nirsevimab), está autorizado desde octubre de 2022^(10,11), y España está entre los primeros países que recomienda su administración a todos los menores de 6 meses en la temporada 2023-2024⁽¹²⁾.

Conocer la epidemiología y la carga de enfermedad asociada a la infección por VRS en temporadas previas es de gran importancia para poder evaluar adecuadamente el impacto de las medidas que se puedan introducir posteriormente para su prevención y control. El objetivo de este trabajo fue describir la epidemiología de la infección por VRS y estimar su carga de enfermedad en España, tanto a nivel de Atención Primaria como hospitalaria, a partir de la información obtenida en SiVIRA las temporadas de 2021-22 a 2022-23.

MÉTODOS

Periodo de estudio y fuentes de información

Se analizaron datos de SiVIRA, de las temporadas 2021-2022 y 2022-2023, con una participación de entre 10 y 12 Comunidades/Ciudades Autónomas (CCAA) en la vigilancia centinela de IRAs, y de 17-24 hospitales en 12-14 CCAA en la vigilancia centinela de IRAG. Las redes de vigilancia centinela

cubren a una población representativa de las CCAA participantes, y en el periodo de estudio alcanzaron una cobertura del 14,1% y 16,4% de la población española, respectivamente.

Las hospitalizaciones de infección por VRS estimadas con SiVIRA se compararon con las hospitalizaciones debidas a episodios clínicos relacionados con esta infección, obtenidas de la base de datos de CMBD en España, en el periodo 2016-2020, hasta el último año con información disponible.

El CMBD es un registro clínico-administrativo que recoge a partir de los informes de alta hospitalaria, los diagnósticos principales o secundarios de los episodios de hospitalización de todos los hospitales del Sistema Nacional de Salud. Desde el año 2015, los diagnósticos se clasifican según la codificación internacional de enfermedades, versión 10 (CIE-10). Se obtuvo del CMBD el número de altas codificadas en diagnóstico principal o secundario como neumonía, bronquitis o bronquiolitis aguda, incluyendo códigos CIE-10 específicos para VRS (J12.1 “Neumonía por virus sincitial respiratorio”, J20.5 “Bronquitis aguda por virus sincitial respiratorio”, J21.0 “Bronquiolitis aguda por virus sincitial respiratorio”) y códigos no específicos (J12.9 “Neumonía vírica no especificada”, J20.9 “Bronquitis aguda no especificada”, J21.9 “Bronquiolitis aguda no especificada”). Mediante un análisis descriptivo, se estimó el número de hospitalizaciones por estos episodios relacionados con VRS y el promedio, por temporada y grupo de edad (<3 meses, 3-5 meses, 6-11 meses, <1 años, 1-4 años, 5-14 años, 15-64 años, 65+ años y todas las edades).

Estimaciones de carga de enfermedad con SIVIRA

La vigilancia SiVIRA tiene un componente sindrómico (IRAs/IRAG), donde las CCAA participantes envían el número semanal de casos de IRA atendidos en Atención Primaria y hospitalizados. En Atención Primaria, se incluye una definición de caso para IRA, que sirve como referencia a la hora de codificar los episodios clínicos (tos, disnea, coriza o dolor de garganta y criterio clínico de infección, con inicio en los últimos 10 días)⁽¹³⁾, pero en la práctica de vigilancia los episodios de IRA se captan mediante una extracción de códigos diagnósticos CIAP2, CIE-9 o CIE-10 de la historia clínica. La definición de caso para IRAG se basa en la definición de la OMS, sin incluir la fiebre como criterio obligatorio⁽¹⁴⁾. Los episodios IRAG se identifican mediante extracción de códigos CIE 9 o CIE-10, o de diagnósticos o palabras clave asociadas a una IRA al ingreso, con inicio en los últimos 10 días y hospitalización de al menos 24 horas. Esta información, estratificada por sexo y grupo de edad, así como la población bajo cobertura de los médicos, centros y hospitales centinela, permite el cálculo de tasas sindrómicas de incidencia de IRAs y de IRAG.

Del total de episodios identificados, se selecciona de forma sistemática una muestra representativa de episodios semanales de IRAs (los 5 primeros casos que acuden a la consulta centinela en la semana) y de IRAG (todos los ingresados en días predefinidos) para recogida de información epidemiológica, clínica, virológica y de vacunación/inmunización, y toma de muestra respiratoria en la que se realiza un triple diagnóstico microbiológico mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detección de SARS-CoV-2, gripe y VRS^(15,16). Con este segundo componente se calcula la proporción de positivos a cada virus, y esa positividad semanal por sexo, grupo de edad y CCAA se aplica a las tasas sindrómicas de IRAs o de IRAG para obtener un *proxy* de tasas de incidencia o de hospitalización específicas por patógeno y grupo de edad.

Una vez calculado el *proxy* semanal de infección por VRS por grupos de edad en Atención Primaria (<5, 5-14, 15-44, 45-64, ≥65 años) y hospitales (<1 año, 1-4, 5-14, 15-44, 45-64, 65-79, ≥80 años), se estimaron los casos y hospitalizaciones semanales por infección a VRS y el número total por temporada. Se calculó una tasa de incidencia acumulada (TIA) y una tasa acumulada de hospitalización (THA), con su intervalo de confianza al 95% (IC95%). Extrapolando a la población española⁽¹⁷⁾, se estimó el número de casos atendidos en Atención Primaria y de hospitalizaciones por infección asociada a VRS en España, por temporada y grupo de edad.

La mayor desagregación en el grupo de niños menores de 5 años (<1 y 0-4 años), en vigilancia de IRAG, se introduce al inicio de la temporada 2022-23, como mejora en el sistema SiVIRA para obtener datos de hospitalización por VRS más precisos.

El *proxy* de incidencia de VRS en Atención Primaria y en hospitales, no se han presentado por sexo porque las diferencias no son relevantes y se ha centrado el análisis en las diferencias por edad.

Gravedad en hospitalizados por VRS

Utilizando datos de los casos IRAG positivos a VRS notificados a SiVIRA en las temporadas 2021-22 y 2022-23, se obtuvo el número y proporción de aquellos que presentaron neumonía, ventilación mecánica invasiva (VMI), admisión en unidad de cuidados intensivos (UCI) o fallecimiento, por grupo de edad. La proporción se calculó entre los casos hospitalizados con infección confirmada por VRS con información conocida (Sí/No) para cada variable.

RESULTADOS

Evolución de la infección por VRS y casos estimados en Atención Primaria a partir de SiVIRA

La evolución de la incidencia global de IRAs en Atención Primaria responde a la diferente circulación de virus respiratorios en ambas temporadas. En la temporada 2021-22 se observó la máxima incidencia de IRAs en la semana 2/2022, coincidiendo con la emergencia de la variante Ómicron de SARS-CoV-2. En la temporada 2022-23 la actividad de IRAs fue menor en casi todo el periodo de vigilancia, con valores máximos de incidencia en las semanas 48-50/2022 y en la 06/2023, coincidiendo con la circulación de VRS y gripe y de una segunda onda estacional de gripe, respectivamente (**Figura 1.A**). El porcentaje de máxima positividad de los casos de IRAs a VRS se observó en la semana 47/2022 con 16,8% y en la semana 47/2023 con 18,5% (**Figura 1.B**). En ambas temporadas, la mayor positividad a VRS se observó en niños menores de 5 años (**Tabla 1**).

Figura 1. Tasa de incidencia semanal de IRAs (A) y positividad a VRS en muestras centinela de IRAs (B). Vigilancia centinela de IRAs en Atención Primaria, SiVIRA, temporadas 2021-22 y 2022-23.

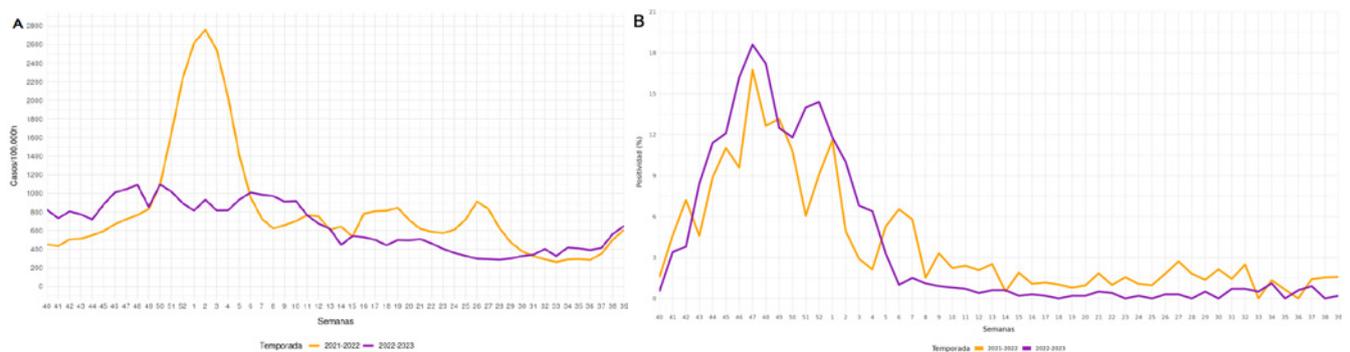


Tabla 1. Porcentaje de positividad a VRS en muestras centinela de IRAs, por grupo de edad. Vigilancia centinela de IRAs en Atención Primaria, SiVIRA, temporadas 2021-22 y 2022-23.

Grupo	2021-22			2022-23		
	Muestras	Detecciones	%	Muestras	Detecciones	%
<5 años	2.180	174	8,0	4.613	528	11,4
5-14 años	1.638	33	2,0	4.452	186	4,2
15-44 años	4.259	51	1,2	10.549	318	3,0
45-64 años	2.961	63	2,1	8.153	408	5,0
≥65 años	2.475	42	1,7	6.411	358	5,6
Total	13.513	363	2,7	34.178	1.798	5,3

La mayor incidencia de infección por VRS en Atención Primaria se observó en las semanas 1/2022 con 303,3 y en 47/2022 con 193,8 casos/100.000h. (Figura 2). Las mayores tasas se observaron en menores de 5 años en ambas temporadas. Se estimó un promedio de 259.013 casos por temporada para este grupo, que representa un 28,6% del total de casos (Tabla 2).

Figura 2. Incidencia semanal de infección por VRS (proxy). Vigilancia centinela de IRAs en Atención Primaria, SiVIRA, temporadas 2021-22 y 2022-23.

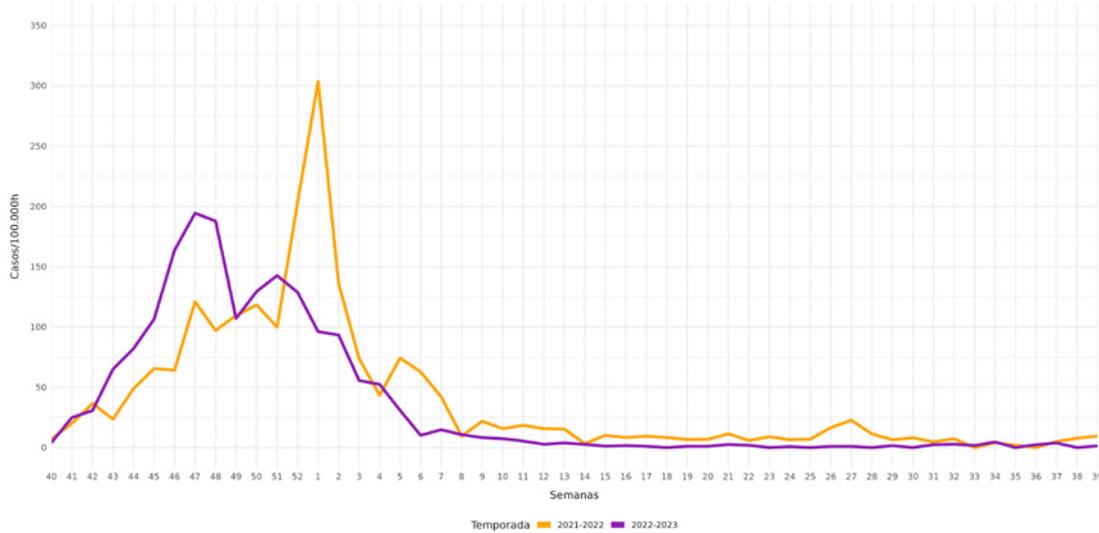


Tabla 2. Tasa de incidencia acumulada (TIA) y casos estimados de infección por VRS por grupo de edad. Vigilancia centinela de IRAs en Atención Primaria, SiVIRA, temporadas 2021-22 y 2022-23. España.

Grupo de edad	2021-22		2022-23		Promedio de casos estimados	
	TIA ^a (IC 95%)	Casos estimados	TIA ^a (IC 95%)	Casos estimados	N	% sobre total
< 5 años	12.522 (12.471-12.573)	234.386	15.366 (15.310-15.423)	283.640	259.013	28,6
5-14 años	2.234 (2.220-2.247)	107.147	2.336 (2.322-2.349)	111.701	109.424	12,1
15-44 años	1.560 (1.554-1.566)	265.863	845 (841-849)	143.499	204.681	22,6
45-64 años	1.704 (1.697-1.710)	241.483	1.186 (1.180-1,91)	169.486	205.485	22,7
≥65 años	934 (928-941)	88.253	1.773 (1.765-1.782)	168.926	128.590	14,2
Total		937.135		877.252	907.194	100,0

a. Tasa de incidencia acumulada: Casos de infección por VRS /100.000 habitantes

Evolución de la infección por VRS en hospitales y carga de hospitalización por VRS a partir de SiVIRA

La evolución de la tasa global de IRAG presentó su máxima intensidad en las semanas 52/2021 y 28/2022 de la temporada 2021-22 y en las semanas 50/2022 y 1/2023 de la temporada 2022-23 (**Figura 3-A**). El porcentaje de máxima positividad a VRS se observó en la semana 49/2021 con 34,30% y 47/2022 con 41,43% (**Figura 3-B**). En ambas temporadas, la mayor positividad a VRS se observó en menores de 1 año y en el grupo de 1-4 años, con porcentajes de positividad mucho mayores que en el resto de los grupos edad (**Tabla 3**).

Figura 3. Tasa de hospitalización semanal de IRAG (A) y positividad semanal a VRS (B). Vigilancia centinela de IRAG en hospitales, SiVIRA, temporadas 2021-22 y 2022-23.

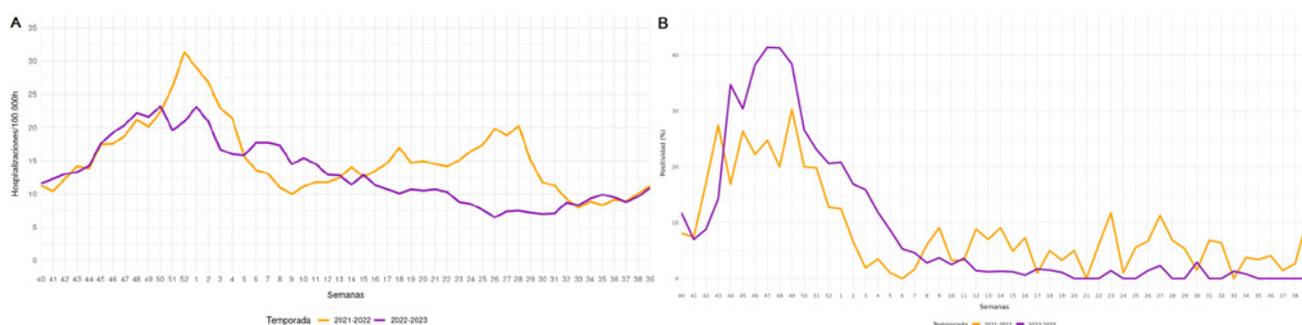


Tabla 3. Porcentaje de positividad a VRS en muestras centinela de IRAG, por grupo de edad. Vigilancia centinela de IRAG en hospitales, SiVIRA, temporadas 2021-22 y 2022-23.

Grupo	2021-22			2022-23		
	Muestras	Detecciones	%	Muestras	Detecciones	%
< 1 año	423	201	47,5	770	383	49,7
1-4 años	415	88	21,2	630	157	24,9
5-14 años	116	4	3,4	273	23	8,4
15-44 años	174	7	4,0	332	12	3,6
45-64 años	635	18	2,8	1.172	39	3,3
65-79 años	1.116	31	2,8	2.144	94	4,4
≥ 80 años	1.675	43	2,6	3.103	186	6,0
Total	4.554	392	8,6	8.424	894	10,6

El *proxy* de tasa de hospitalización por VRS mostró un pico máximo en las semanas 49/2021 con 6,1 casos/100.000h. y 48/2022 con 9,1 casos/100.000h (**Figura 4**). Las mayores tasas de hospitalización se observaron en menores de 5 años, seguido del grupo de ≥80 años. Se estimó un promedio global de 29.081 hospitalizaciones con infección por VRS. Los menores de 5 años concentraron el 52,9% de hospitalizados con 15.375 hospitalizaciones. La siguiente mayor carga hospitalaria se observó en el grupo de 65 y más años que representaron el 35,6% del total de hospitalizaciones (**Tabla 4**).

Figura 4. Tasa semanal de hospitalización por infección por VRS (proxy). Vigilancia centinela de IRAG en hospitales, SiVIRA, temporadas 2021-22 y 2022-23.

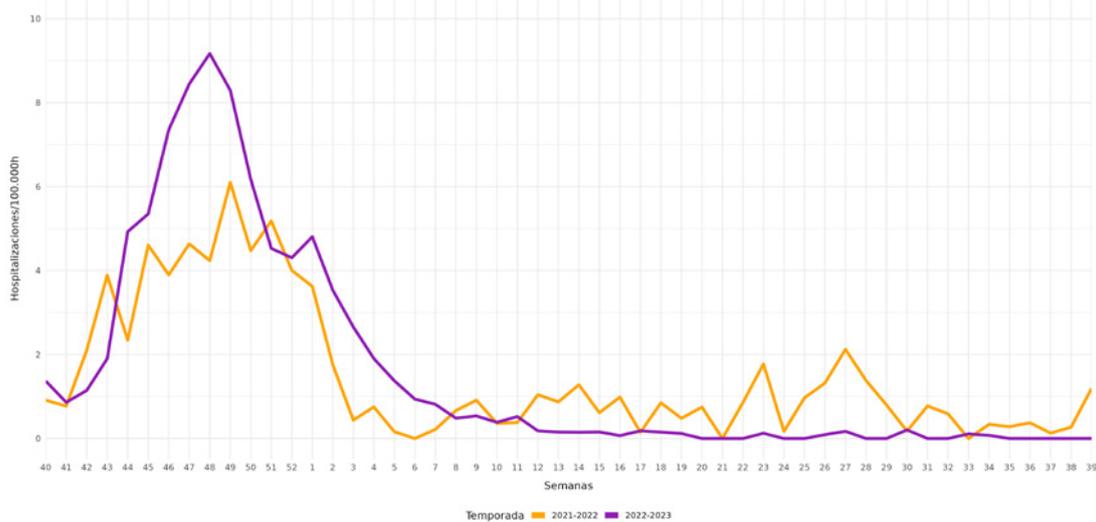


Tabla 4. Tasa de hospitalización acumulada (THA) de infección por VRS y número estimado de hospitalizaciones con infección por VRS por grupo de edad. Vigilancia centinela de IRAG, SiVIRA, temporadas 2021-22 y 2022-23. España.

Grupo	2021-22		2022-23		Promedio de Hospitalización Estimada	
	THA ^b (IC 95%)	Hosp. estimadas	THA ^b (IC 95%)	Hosp. estimadas	N	% sobre total
< 1 año			4.254,4 (4.184,3-4.325,3)	14.038		
1-4 años			356,3 (346,7-366,1)	5.189		
< 5 años	615,6 (604,4-626,9)	11.522	1.076,3 (1.061,1-1.091,6)	19.227	15.375	52,9
5-14 años	4,5 (4,0-5,2)	218	16,0 (14,9-17,2)	759	489	1,7
15-44 años	5,0 (4,7-5,3)	849	5,4 (5,1-5,8)	933	891	3,1
45-64 años	15,5 (14,9-16,2)	2.201	11,9 (11,3-12,4)	1.733	1.967	6,8
65-79 años	58,0 (56,2-59,9)	3.809	69,6 (67,6-71,6)	4.741	4.275	14,7
≥ 80 años	149,7 (145,2-154,2)	4.314	273,6 (267,5-279,7)	7.856	6.085	20,9
Total		22.913		35.249	29.081	100,0

b. Tasa de Hospitalización Acumulada: hospitalizaciones con infección por VRS/ 100.000 habitantes.

Comparación de la carga de hospitalización por VRS con hospitalizaciones relacionadas con VRS a partir del CMBD

Mediante la extracción en el CMBD de códigos CIE-10 específicos para VRS, se estimó un promedio anual de 13.526 hospitalizaciones asociadas a VRS, observándose la mayor carga hospitalaria (78,6%) en niños menores de 1 año, mientras que sólo el 8,8% de hospitalizaciones se identificaron en individuos de 5 y más años. Añadiendo los códigos no específicos para VRS, el promedio anual aumentó a 50.093 hospitalizaciones. En el grupo de 65 y más años se estimó el mayor número de hospitalizaciones debidas a infección por VRS con un 45,4% del total, seguido de los niños menores de 1 años con el 31,8% de las hospitalizaciones (**Tabla 5** y **Tabla 66**).

Tabla 5. Casos estimados de hospitalización relacionadas con VRS a partir de diagnóstico principal y secundario en CMBD, por grupo de edad y temporada de vigilancia (1 octubre-30 septiembre).

Grupo	2016-17	2017-18	2018-19	2019-20	Promedio por temporada	% sobre total
Códigos específicos de VRS (J12.1, J20.5 y J21.0)^c						
<3 meses	6.267	6.382	6.758	6.199	6.402	47,3
3-5 meses	2.282	2.323	2.548	2.560	2.428	18,0
6-11 meses	1.634	1.633	1.879	2.073	1.805	13,3
<1 años	10.183	10.338	11.185	10.832	10.635	78,6
1-4 años	1.279	1.439	1.889	2.215	1.706	12,6
5-14 años	40	61	73	78	63	0,5
15-64 años	133	174	278	243	207	1,5
65+ años	478	729	1.321	1.135	916	6,8
Total	12.113	12.741	14.746	14.503	13.526	100,0
Códigos específicos de VRS (J12.1, J20.5 y J21.0)^c y no específicos (J12.9, J20.9 y J21.9)^d						
<3 meses	8.634	9.271	9.346	7.858	8.777	17,5
3-5 meses	3.645	3.985	4.065	3.420	3.779	7,5
6-11 meses	3.371	3.435	3.535	3.065	3.352	6,7
<1 años	15.650	16.691	16.946	14.343	15.908	31,8
1-4 años	5.473	5.792	5.490	4.644	5.350	10,7
5-14 años	1.047	881	972	674	894	1,8
15-64 años	5.101	5.788	5.350	4.498	5.184	10,3
65+ años	25.077	26.720	23.850	15.383	22.758	45,4
Total	52.348	55.872	52.608	39.542	50.093	100,0

c. Códigos específicos: J12.1 “Neumonía por virus sincitial respiratorio”, J20.5 “Bronquitis aguda por virus sincitial respiratorio”, J21.0 “Bronquiolitis aguda por virus sincitial respiratorio”.

d. Códigos no específicos: J12.9 “Neumonía vírica no especificada”, J20.9 “Bronquitis aguda no especificada”, J21.9 “Bronquiolitis aguda no especificada”.

Tabla 6. Comparación del promedio de hospitalizaciones por infección por VRS (vigilancia centinela de IRAG. SiVIRA, 2021-22 a 2022-23) y del promedio de hospitalizaciones relacionadas con VRS (CMBD, 2016-17 a 2019-20)

Grupo de edad	Promedio con CMBD	% sobre total	Promedio con SiVIRA	% sobre total
	Códigos específicos (J12.1, J20.5 y J21.0) ^c			
<5 años	12.340	91,2	15.375	52,9
5-14 años	63	0,5	489	1,7
15-64 años	207	1,5	2.858	9,8
≥65 años	916	6,8	10.360	35,6
Total	13.526	100,0	29.081	100,0

Grupo de edad	Promedio con CMBD	% sobre total	Promedio con SiVIRA	% sobre total
	Códigos específicos (J12.1, J20.5 y J21.0) ^e y no específicos (J12.9, J20.9 y J21.9) ^d			
<5 años	21.258	42,4	15.375	52,9
5-14 años	894	1,8	489	1,7
15-64 años	5.184	10,3	2.858	9,8
≥65 años	22.758	45,4	10.360	35,6
Total	50.093	100,0	29.081	100,0

c. Códigos específicos: J12.1 “Neumonía por virus sincitial respiratorio”, J20.5 “Bronquitis aguda por virus sincitial respiratorio”, J21.0 “Bronquiolitis aguda por virus sincitial respiratorio”.

d. Códigos no específicos: J12.9 “Neumonía vírica no especificada”, J20.9 “Bronquitis aguda no especificada”, J21.9 “Bronquiolitis aguda no especificada”.

Gravedad en hospitalizados por infección confirmada de VRS

Entre los hospitalizados con VRS confirmado incluidos dentro del componente de selección sistemática de SiVIRA, los casos de 15-44 y 45-64 años presentaron con más frecuencia neumonía. El requerimiento de VMI y admisión en UCI se concentró en los menores de 5 años, mientras que la letalidad se limitó a individuos de 65 o más años, siendo el porcentaje de letalidad más alto en los pacientes de 80 o más años (**Tabla 7**).

Tabla 7. Complicaciones y letalidad en hospitalizados con infección por VRS por grupo de edad. SiVIRA, Vigilancia centinela de IRAG, temporadas 2021-22 y 2022-23.

	<5 años	5-14 años	15-44 años	45-64 años	65-79 años	≥ 80 años	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Hospitalizados ^e	681 (63,5)	27 (2,5)	14 (1,3)	43 (4,0)	109 (10,2)	198 (18,5)	1072 (100)
Neumonía ^f	91 (13,6%)	9 (33,3%)	5 (38,5%)	15 (34,9%)	30 (28%)	62 (32%)	212 (20,2%)
VMI ^f	31 (6,9%)	1 (5,3%)	0 (0%)	2 (5,3%)	1 (1%)	3 (1,7%)	38 (4,8%)
UCI ^f	92 (14,4%)	3 (11,5%)	1 (7,7%)	3 (7%)	10 (9,4%)	2 (1%)	111 (10,9%)
Defunción en hospital ^f	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (3,8%)	21 (11%)	25 (2,5%)

e. Porcentaje de hospitalizados con VRS en cada grupo de edad, respecto al total de edades.

f. Porcentaje de complicaciones entre los hospitalizados con información para cada variable.

DISCUSIÓN

La vigilancia SiVIRA ha evidenciado la presentación de una onda epidémica de infección por VRS en España en cada una de las temporadas 2021-22 y 2022-23, con una estacionalidad muy cercana a los patrones habituales anteriores a la pandemia de COVID-19. A partir de la información obtenida con SiVIRA se ha estimado que la infección por VRS produce en España un promedio de 907.194 casos en Atención Primaria y 29.081 hospitalizaciones por temporada.

La pandemia de COVID-19 y la consiguiente implementación de estrategias de mitigación (restricciones de viaje, distanciamiento social, medidas de higiene personal y el uso de mascarillas) contribuyeron a disminuir drásticamente la actividad de muchos virus respiratorios. También influyeron otros factores como la interferencia viral producida por la emergencia de un nuevo virus pandémico, el SARS-CoV-2, que se transmitía de forma generalizada compitiendo en el tracto respiratorio con cualquier otro agente vírico⁽¹⁸⁾, entre ellos el VRS. Así, después de un periodo de ausencia de circulación del VRS en su periodo habitual en el otoño-invierno de 2020, y coincidiendo con la relajación de medidas de mitigación, tuvo lugar la reaparición de la circulación de VRS, con la presentación de una onda epidémica tardía sin precedentes en la primavera-verano de 2021⁽¹⁹⁾. En este trabajo se muestra el restablecimiento de la circulación de VRS en las temporadas 2021-22 y 2022-23 con una estacionalidad cercana al patrón de circulación habitual del virus en España en periodos pre-pandémicos⁽²⁰⁾. La presentación fue algo más temprana, con picos de máxima positividad de VRS en las semanas 47 de ambas temporadas, en comparación con los que se producían en las ondas pre-pandémicas, entre la última semana de un año y la primera semana del siguiente año^(20,21).

Los casos de infección por VRS estimados en Atención Primaria se concentraron en los menores de 5 años, que representan el 28,6 % de los casos totales (259.013). Los individuos de 65 y más años representaron el 14,2% de los casos (128.590), y su incidencia acumulada por temporada (TIA 1.773 en 2022-23) fue comparable con las tasas anuales para VRS estimadas en pacientes ambulatorios en una revisión sistemática realizada en EEUU para este mismo grupo etario (1.519-2.278)⁽²²⁾.

En cuanto a infecciones graves, a partir de SiVIRA se estimaron 29.081 hospitalizaciones con infección por VRS por temporada en España, observando el 52,9% de los ingresos hospitalarios en menores de 5 años y un 35,6% en individuos de 65 y más años. En la temporada 2022-23, fruto del cambio en la estratificación, se estimaron 14.038 hospitalizaciones en menores de 1 año, en consonancia con otros estudios para el mismo grupo en España, que estiman 14.446 hospitalizaciones anuales relacionadas con VRS⁽²³⁾. En otro estudio realizado con CMBD en el periodo 2012-2018, se estimó que un 48,5% de las hospitalizaciones en niños menores de 14 años tenían infección por VRS confirmada por laboratorio en España⁽²⁴⁾.

La distribución por edad de la carga de enfermedad obtenida a partir de SiVIRA es diferente a la obtenida del CMBD cuando se utilizan códigos específicos de VRS, observándose un 91,2% de hospitalizaciones en menores de 5 años y 6,8% en el grupo de 65 y más años. Sin embargo, al ampliar el análisis del CMBD a códigos específicos y no específicos, se observa un 42,4% de hospitalizaciones relacionadas con VRS para menores de 5 años y un 45,4% para 65 y más años, en un rango cercano a las estimaciones obtenidas a partir de SiVIRA (52,9% y 35,6%, respectivamente).

El cambio observado en el patrón etario de la carga hospitalaria con CMBD podría explicarse por la mayor frecuencia de infecciones del tracto respiratorio inferior –como bronquiolitis no especificada, bronquitis o neumonía– en edades más avanzadas con una menor frecuencia de sospecha clínica de infección por VRS en este grupo etario⁽²⁷⁾. Un estudio en Dinamarca comprobó que un número importante de hospitalizados con pruebas a VRS positivas quedan sin un diagnóstico codificado por VRS⁽²⁸⁾. Otro estudio en Alemania⁽²⁹⁾ reveló que la utilización de códigos específicos del VRS subestimaba la carga del VRS, pero al combinar códigos específicos del VRS y códigos de infección aguda de las vías respiratorias inferiores, las estimaciones son más realistas.

Un resultado destacable de SiVIRA, es que, si bien la tasa de hospitalización por VRS es muy superior en menores 5 años frente al resto de grupos de edad, el promedio de hospitalizaciones por temporada no se aleja demasiado entre los menores de 5 años (15.375) y los de 65 o más años (10.360). Esto sugiere una considerable carga hospitalaria del VRS en los adultos mayores, que debe tenerse en cuenta tanto en la sospecha clínica de VRS en los hospitalizados con episodios compatibles,

como en la priorización de recursos sanitarios y la valoración de medidas preventivas en este grupo de población.

La escasez de estudios previos sobre carga de enfermedad de VRS en España y la ausencia de estimaciones de carga hospitalaria a partir de datos de vigilancia, llevó a la comparación de las estimaciones de SiVIRA con las obtenidas del CMBD, si bien son sistemas conceptualmente diferentes. Mientras SiVIRA estima hospitalizaciones confirmadas a VRS a partir de una muestra poblacional, en el CMBD se obtiene información de diagnósticos clínicos sin confirmación a partir de todos los diagnósticos al alta hospitalaria del Sistema Nacional de Salud. Además, ambos sistemas utilizan rangos de edad diferentes en niños (menores de 1 año en SiVIRA y meses en CMBD). La carga hospitalaria por VRS en España obtenida a partir de la vigilancia SiVIRA está en consonancia con la estimada del CMBD para años previos, aunque con cifras algo menores compatibles con la diferencia entre casos confirmados de VRS y diagnósticos clínicos sin confirmación, respectivamente. A pesar de ello, los resultados de este estudio confirman la validez de la vigilancia SiVIRA para cumplir con sus objetivos, entre ellos, estimar la carga de enfermedad producida por los virus respiratorios, para guiar la toma de decisiones, planificar las intervenciones de salud pública y priorizar recursos en el Sistema Nacional de Salud.

Al analizar los indicadores de gravedad en los casos hospitalizados con VRS confirmado notificados al componente sistemático de SiVIRA, la mayor frecuencia de **ventilación mecánica invasiva (6,9%) y admisión en UCI (14,4%) se observó en** los menores de 5 años, los cuales representaron el 63% del total de casos. Estos resultados se sitúan en el rango de otros estudios donde un 22% de los casos en este mismo grupo⁽²⁵⁾ ingresaron en UCI durante su hospitalización. En el presente estudio, la mayoría de los casos con neumonía fueron en menores de 5 años (43%) o en personas de 65 y más años (43%), mientras que toda la letalidad se concentró en este último grupo, y especialmente a partir de los 80 años. Estos hallazgos resaltan la gravedad de la infección por VRS en personas mayores, y se ven reforzados por otro estudio realizado en adultos de 60 y más años, donde se concluye que la situación clínica es más grave para los hospitalizados por infección por VRS que para hospitalizados por COVID-19 y gripe, y que el grupo con VRS tenía más probabilidad de recibir oxígeno de forma no invasiva, y de ingreso en UCI que los hospitalizados con COVID-19 o gripe. Además, estos pacientes tenían más probabilidad de recibir ventilación mecánica invasiva o morir, en comparación con los hospitalizados con gripe⁽²⁶⁾.

La vigilancia SiVIRA ha permitido por primera vez en España, la monitorización de la incidencia de la infección por VRS en Atención Primaria y en hospitales, en contraste con la vigilancia no centinela de VRS, que se incluía de forma complementaria a la vigilancia de gripe en el Sistema de Vigilancia de Gripe en España (SVGE), antes de la pandemia de COVID-19⁽²⁰⁾. Además, una de las principales fortalezas de la vigilancia SiVIRA es que la confirmación microbiológica de VRS se realiza en una muestra de casos de IRAs y de IRAG seleccionados sistemáticamente, y no depende de factores como la edad, la gravedad clínica o el estado vacunal del paciente. Esto reduce considerablemente los sesgos derivados de la diferente probabilidad de petición de pruebas diagnósticas, en cada punto/hospital centinela o en cada periodo de la temporada de la vigilancia. Así, la información obtenida es representativa de la población de referencia en cada territorio vigilado⁽³⁰⁾. Por otro lado, SiVIRA presenta la flexibilidad necesaria para asumir actualizaciones en cada nueva temporada, permitiéndole mejorar la calidad de la información obtenida en respuesta a los requerimientos de vigilancia a nivel regional, nacional, e internacional.

La estimación de carga de enfermedad a partir de SiVIRA presenta algunas limitaciones. El cálculo del *proxy* semanal depende del porcentaje de positividad, que al estratificar por semana y grupo de edad, puede ser inestable si el número semanal de muestras recogidas para ese grupo no es suficiente. Por otra parte, la implementación de SiVIRA en España se ha realizado con la incorporación progresiva de las CCAA, según sus capacidades y desarrollos tecnológicos locales. Esta heterogeneidad podría traducirse en una infra o sobre representación de algunos territorios en la estimación nacional, afectando tanto al cálculo de tasas como a la carga de enfermedad. Sin embargo, desde su implementación en 2020, las CCAA integradas en SiVIRA han optimizado progresivamente sus dinámicas de vigilancia y su representatividad territorial. Las continuas mejoras de SiVIRA proporcionarán estimaciones cada vez más precisas en un futuro cercano.

CONCLUSIÓN

En conclusión, el mayor impacto de la infección por VRS se produce en niños menores de 5 años, especialmente en menores de 1 año. La considerable carga hospitalaria en adultos mayores aconseja valorar medidas preventivas de salud pública en este grupo de población. Las estimaciones de carga hospitalaria a partir de la vigilancia SiVIRA fueron comparables a las obtenidas en el análisis ampliado del CMBD y en otros estudios.

Esta vigilancia respiratoria integral, de carácter centinela, supone una oportunidad para disponer de sistemas de vigilancia estables en el tiempo, más sostenibles y preparados para responder a cualquier crisis emergente de Salud Pública. La progresiva automatización e interoperabilidad de sistemas de información, en España en todos sus niveles territoriales, supone un desafío y a la vez un estímulo para el futuro desarrollo de estos sistemas. SiVIRA permitirá continuar informando sobre la transmisibilidad, gravedad e impacto de las epidemias estacionales de virus respiratorios en España, así como contribuir a la evaluación de la efectividad e impacto de las medidas que se vayan introduciendo para su control y prevención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet* [Internet]. 28 de mayo de 2022 [citado 13 de febrero de 2024];399(10340):2047-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7613574/>
2. Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, Korsten K, Langedijk AC, Van De Ven PM, et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. abril de 2023 [citado 15 de febrero de 2024];11(4):341-53. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260022004143>
3. Shi T, Denouel A, Tietjen AK, Campbell I, Moran E, Li X, et al. Global disease burden estimates of respiratory syncytial virus-associated acute respiratory infection in older adults in 2015: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 7 de octubre de 2020 [citado 6 de febrero de 2024];222(Supplement_7):S577-83. Disponible en: https://academic.oup.com/jid/article/222/Supplement_7/S577/5382266
4. Operational considerations for respiratory virus surveillance in Europe, 18 July 2022 [Internet]. Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe; 2022 [citado 10 de febrero de 2024] p. 36. (WHO/EURO:2022-5841-45606-65427). Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/360349>
5. World Health Organization. End-to-end integration of SARS-CoV-2 and influenza sentinel surveillance: Revised interim guidance, 31 January 2022 [Internet]. World Health Organization; 2022 [citado 10 de febrero de 2024]. Report No.: WHO/2019-nCoV/Integrated_sentinel_surveillance/2022.1. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/351409/WHO-2019-nCoV-Integrated-sentinel-surveillance-2022.1-eng.pdf?sequence=1>
6. World Health Organization. End-to-end integration of SARS-CoV-2 and influenza sentinel surveillance: compendium of country approaches [Internet]. Geneva; 2023 [citado 10 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/372050/9789240056701-eng.pdf?sequence=1>
7. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2009 – Conclusions and recommendations. *Biologicals* [Internet]. enero de 2010 [citado 12 de febrero de 2024];38(1):170-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1045105609001900>
8. Melgar M, Britton A, Roper LE, Talbot HK, Long SS, Kotton CN, et al. Use of respiratory syncytial virus vaccines in older adults: recommendations of the advisory committee on immunization practices — united states, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 21 de julio de 2023 [citado 17 de febrero de 2024];72(29):793-801. Disponible en: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7229a4.htm?s_cid=mm7229a4_w
9. Recommandations du conseil supérieur des maladies infectieuses concernant l'immunisation passive contre le rsv par des nouveaux anticorps monoclonaux juillet 2023 [Internet]. Luxembourg; 2023 [citado 10 de febrero de 2024]. Disponible en: https://sante.public.lu/dam-assets/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/Infection-a-virus-respiratoire-syncytial-_RSV_/17072023-recommandation-csmi-rsv-immunisation-vf.pdf

10. European Medicines Agency [Internet]. 2022 [citado 8 de febrero de 2024]. New medicine to protect babies and infants from respiratory syncytial virus (RSV) infection. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-medicine-protect-babies-and-infants-respiratory-syncytial-virus-rsv-infection>
11. Comisión Europea. Autorización de comercialización conforme al Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo al medicamento para uso humano «Beyfortus - nirsevimab» [Internet]. 2022 [citado 10 de febrero de 2024]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-registry/2022/20221031157262/dec_157262_es.pdf
12. Grupo de trabajo para evaluar la utilización sistemática de Nirsevimab (GT-Nirsevimab). Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024 [Internet]. España: Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad; 2023 jul [citado 1 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Nirsevimab.pdf>
13. World Health Organization. Maintaining surveillance of influenza and monitoring SARS-CoV-2 – adapting Global Influenza surveillance and Response System (GISRS) and sentinel systems during the COVID-19 pandemic: Interim guidance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [citado 1 de febrero de 2024]. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336689/WHO-2019-nCoV-Adapting_GISRS-2020.1-eng.pdf?sequence=1
14. Fitzner J, Qasmieh S, Mounts AW, Alexander B, Besselaar T, Briand S, et al. Revision of clinical case definitions: influenza-like illness and severe acute respiratory infection. Bull World Health Organ [Internet]. 1 de febrero de 2018 [citado 11 de febrero de 2024];96(2):122-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5791775/pdf/BLT.17.194514.pdf/>
15. ISCIII. Protocolo de vigilancia centinela de IRAs_2023-24 [Internet]. España: Centro Nacional de Epidemiología; 2023 nov [citado 1 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/Protocolos/Protocolo%20Vigilancia%20centinela%20de%20IRAs_2023-24_v.24112023.pdf
16. ISCIII. Protocolo de vigilancia centinela de IRAG_2023-24 [Internet]. España: Centro Nacional de Epidemiología; 2023 nov [citado 1 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/Protocolos/Protocolo_Vigilancia%20centinela%20de%20IRAG_2023-24_v.24112023.pdf
17. Instituto Nacional de Estadística (INE) [Internet]. [citado 1 de febrero de 2024]. Estadística de población continúa (ECP), resultados definitivos 2022 por ccaa, fecha, sexo y edad. Disponible en: <https://www.ine.es/dynt3/inebase/es/index.htm?padre=9622&capsel=9627>
18. Olsen SJ, Winn AK, Budd AP, Prill MM, Steel J, Midgley CM, et al. Changes in Influenza and Other Respiratory Virus Activity During the COVID-19 Pandemic — United States, 2020–2021. 2021 [citado 11 de febrero de 2024];70(29):1013-9. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7029a1.htm?s_cid=mm7029a1_w#suggestedcitation
19. ISCIII. Informe de Vigilancia de la Infección Respiratoria Aguda en España Temporada 2020-2021 (Desde la semana 40/2020 hasta la semana 39/2021) [Internet]. España; 2021 [citado 11 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/Informes_Anuales_IRAs_IRAG/Informe_Vigilancia_IRA_4020-3921_16nov2021.pdf
20. Jiménez-Jorge S, Delgado-Sanz C, de Mateo S, Pozo F, Casas I, Larrauri A. Vigilancia del virus respiratorio sincitial en el marco del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España, 2006-2014. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [Internet]. 1 de febrero de 2016 [citado 18 de febrero de 2024];34(2):117-20. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X15000488>
21. ISCIII. Informe de Vigilancia de la Gripe en España Temporada 2019-2020 (Desde la semana 40/2019 hasta la semana 20/2020) [Internet]. España; 2019 2023 [citado 1 de febrero de 2024]. Disponible en: https://vgripe.isciii.es/documentos/20192020/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2019-2020_03092020.pdf
22. McLaughlin JM, Khan F, Begier E, Swerdlow DL, Jodar L, Falsey AR. Rates of Medically Attended RSV Among US Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. Open Forum Infectious Diseases [Internet]. 4 de julio de 2022 [citado 14 de febrero de 2024];9(7):ofac300. Disponible en: <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofac300/6609557>

- 23.** Del Riccio M, Spreuwenberg P, Osei-Yeboah R, Johannesen CK, Fernandez LV, Teirlinck AC, et al. Burden of respiratory syncytial virus in the european union: estimation of rsv-associated hospitalizations in children under 5 years. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 28 de noviembre de 2023 [citado 14 de febrero de 2024];228(11):1528-38. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article/228/11/1528/7183891>
- 24.** Heppe-Montero M, Walter S, Hernandez-Barrera V, Gil-Prieto R, Gil-de-Miguel A. Burden of respiratory syncytial virus-associated lower respiratory infections in children in spain from 2012 to 2018. *BMC Infect Dis* [Internet]. 31 de marzo de 2022 [citado 14 de febrero de 2024];22(1):315. Disponible en: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/summary/789b83a0-0216-48d4-bfca-e65a4119bc86-ccb02310/relevance/1>
- 25.** Gupta P, Beam BW, Rettiganti M. Temporal trends of respiratory syncytial virus-associated hospital and icu admissions across the United States*. *Pediatric Critical Care Medicine* [Internet]. agosto de 2016 [citado 13 de febrero de 2024];17(8):e343-51. Disponible en: <https://journals.lww.com/00130478-201608000-00030>
- 26.** Surie D, Yuengling KA, DeCuir J, Zhu Y, Gaglani M, Ginde AA, et al. Disease severity of respiratory syncytial virus compared with covid-19 and influenza among hospitalized adults aged ≥ 60 years — ivy network, 20 u.s. states, february 2022–may 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 6 de octubre de 2023 [citado 13 de febrero de 2024];72(40):1083-8. Disponible en: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7240a2.htm?s_cid=mm7240a2_w
- 27.** Haerberer M, Bruyndonckx R, Polkowska-Kramek A, Torres A, Liang C, Nuttens C, et al. Estimated respiratory syncytial virus-related hospitalizations and deaths among children and adults in spain, 2016–2019. *Infect Dis Ther* [Internet]. 6 de febrero de 2024 [citado 13 de febrero de 2024]; 13(3):463-480. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s40121-024-00920-7>
- 28.** Egeskov-Cavling AM, Johannesen CK, Lindegaard B, Fischer TK. Underreporting and misclassification of RSV-coded hospitalization among adults in Denmark between 2015/16 to 2017/18. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 25 de septiembre de 2023 [citado 15 de febrero de 2024]; 229(Supplement_1):S78-S83. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiad415/7281854>
- 29.** Cai W, Tolksdorf K, Hirve S, Schuler E, Zhang W, Haas W, et al. Evaluation of using ICD 10 code data for respiratory syncytial virus surveillance. *Influenza Resp Viruses* [Internet]. noviembre de 2020 [citado 18 de febrero de 2024];14(6):630-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/irv.12665>
- 30.** ISCIII. Metodología SiVIRA, sistemas y fuentes de información. Temporada 2023-24 [Internet]. España: Centro Nacional de Epidemiología; 2023 [citado 11 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.isciii.es/Que-Hacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/Protocolos/Metodolog%C3%ADa%20SiVIRA,%20sistemas%20y%20fuentes%20de%20informaci%C3%B3n.%20Temporada%202023-24.pdf>