



Artículo de revisión

## Enfermedad por virus sincitial respiratorio en pediatría: más allá del compromiso respiratorio

### Respiratory syncytial virus disease in children: beyond respiratory involvement

José Ignacio Palencia MD<sup>a</sup>  
Juan Felipe Coronado MD<sup>b</sup>  
Jairo Echeverry Raad MD<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Investigador Asociado. Departamento de Pediatría. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá DC, Colombia.

<sup>b</sup> Grupo de Genética, de la Universidad de La Sabana. Bogotá DC, Colombia.

<sup>c</sup> Médico Cirujano. Especialista en Pediatría. Profesor Titular Departamento de Pediatría e Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá DC, Colombia.

#### RESUMEN

**Introducción:** el virus sincitial respiratorio (VSR) suele asociarse con la enfermedad respiratoria en la población pediátrica, sin embargo se han documentado múltiples manifestaciones extrapulmonares, en especial neurológicas. **Objetivo:** presentar un panorama de los reportes en la literatura indexada sobre el compromiso neurológico en la infección por VSR. **Materiales y Métodos:** revisión sistemática exploratoria formal de la literatura en las bases de datos Pubmed y SCOPUS, que incluyó estudios primarios y secundarios hasta el 17 de julio 2022, publicadas en inglés, español y francés. **Resultados:** se consideraron 30 publicaciones que describían la experiencia en 1.681 pacientes con una edad mediana de 17 meses y mayor compromiso del sexo masculino (64.59%), en el marco de la enfermedad respiratoria grave por VSR. Las convulsiones y la apnea central aparecieron como principales manifestaciones, ya sea por invasión viral e inflamación secundaria del sistema nervioso central (SNC) o por la compensación derivada de los ajustes neuroendocrinos ante el daño respiratorio severo. Las secuelas a largo plazo incluyeron retraso en el desarrollo y discapacidad cognitiva. **Conclusión:** el síndrome por infección respiratoria grave por VSR puede ocurrir con compromiso neurológico, posiblemente derivado de la acción directa del virus a nivel del SNC

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*  
Fecha recibido: julio 19 de 2022  
Fecha aceptado: enero 17 de 2023

*Autor para correspondencia.*  
Dr. Juan Felipe Coronado  
juanfcs13@gmail.com

*DOI*  
10.31260/RepertMedCir.01217372.1408

o de los efectos del proceso adaptativo. Estos dos mecanismos deben considerarse en presencia de enfermedad respiratoria grave por VSR que cursen con deterioro neurológico, para una correcta aproximación diagnóstica y manejo oportuno, con el fin de disminuir el riesgo de secuelas significativas.

*Palabras clave:* virus sincitial respiratorio, bronquiolitis, síntomas neurológicos, convulsiones, encefalitis viral, revisión sistemática.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.  
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## ABSTRACT

*Introduction:* respiratory syncytial virus (RSV) is usually associated with respiratory disease in the pediatric population, however, multiple extrapulmonary manifestations especially at neurological level, have been documented. *Objective:* to present an overview of reports included in the indexed literature on RSV-related neurological involvement. *Materials and Methods:* formal exploratory, systematic review of the literature in the Pubmed and SCOPUS databases, including primary and secondary studies as of July 17, 2022, published in English, Spanish and French. *Results:* 30 publications which describe the experience in 1681 patients with a median age of 17 months and greater involvement of the male sex (64.59%), in the setting of severe RSV respiratory disease, were considered. Convulsions and central apnea appeared as the main manifestations, either due to viral invasion and secondary inflammation of the central nervous system (CNS), or due to compensation derived from neuroendocrine adjustments to severe respiratory damage. Long-term sequelae included developmental delay and cognitive disability. *Conclusion:* Severe RSV respiratory syndrome can result in neurological involvement, possibly derived from direct action of the virus in the CNS or from the effects of the adaptive process. These two mechanisms should be considered in the presence of severe RSV respiratory disease with neurological impairment, for a correct diagnostic approach and timely management, in order to, reduce the risk of significant sequelae.

*Key words:* respiratory syncytial virus, bronchiolitis, neurological symptoms, convulsions, viral encephalitis viral, systematic review.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.  
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 sincitial respiratorio (VSR) es un germen RNA de cadena sencilla, en sentido negativo, encontrado en la familia *Paramyxoviridae*, del género *Pneumoviridae*, cuya variante humana se divide en el tipo A y B.<sup>1</sup> La infección producida por este agente genera una alta carga de morbimortalidad, en especial a nivel respiratorio y en menores de 5 años, con una incidencia periódica dentro del año<sup>2</sup> en relación con los cambios climáticos, que varía respecto al grupo etario y a la ubicación geográfica. La incidencia de hospitalización varía entre 9.5 hasta 41 por cada 100.000 en población menor de 6 meses de edad.<sup>3</sup> Para Colombia, se reportaron en la semana epidemiológica 40 de 2019 por parte del Instituto Nacional de Salud 660 muertes causadas por infecciones respiratorias agudas, de las cuales 70% eran pacientes menores de 5 años. De los ingresos a las unidades de cuidados intensivos (UCI) por IRAG (infección respiratoria aguda grave) 36% era población < 1 año.<sup>4</sup>

La infección se transmite de persona a persona por medio de gotas que tienen contacto con la mucosa conjuntival, nasal u orofaríngea, después de un periodo de incubación de 2-8 días colonizan dichas regiones y se dirigen a su objetivo

anatómico final, el epitelio apical cilíndrico ciliado de la vía aérea baja, en un término de tres a cuatro días, alcanzando el bronquiolo respiratorio.<sup>5</sup> A nivel de toda la vía aérea, pero de manera saltatoria, el VSR utiliza sus glicoproteínas de anclaje G y F, uniéndose a alguno de los receptores de anclaje en la célula ciliada del epitelio respiratorio, que es receptor 1 de quimocina CX3 (CX3CR1), anexina II y lecitinas dependientes de calcio.<sup>6</sup> La proteína G del VSR por su alto grado de glicosilación permite la unión con la célula epitelial, mientras que la proteína F se encarga de acoplarse a la nucleolina<sup>1,6</sup>, proteína que favorece la fusión entre la membrana viral y celular. Esta se encuentra en grandes cantidades en el epitelio respiratorio bajo, sobre todo en células con alta tasa de replicación, lo que explica por qué impacta principalmente a pacientes menores de 2 años cuyo aparato respiratorio está en pleno crecimiento y desarrollo. Tras su acoplamiento y entrada a la célula epitelial, el material genético del virus es liberado en la célula huésped y utilizando una RNA polimerasa dependiente de RNA, replica el material genético del virus y además genera los antigenomas, cuyo sentido es positivo.<sup>1</sup> Si bien los títulos

maternos confieren protección en recién nacidos a término<sup>7</sup>, no lo son en los pretérmino. Este último grupo, además de aquellos con factores que alteren el sistema inmune como la enfermedad pulmonar crónica, cardiopatías o los síndromes de inmunodeficiencia congénitos<sup>1,6,7</sup>, sumados a la limitada respuesta adaptativa, capacidad de presentación antigénica y escaso desarrollo alveolar para compensar la pérdida de las unidades funcionales atelectásicas o enfisematosas, inducidas en la enfermedad respiratoria derivada, hacen potencialmente grave la infección en estos subgrupos de niños.<sup>8</sup>

En la clínica la infección por el VSR se manifiesta por síntomas respiratorios superiores como tos, congestión nasal, rinorrea hialina, fiebre y anorexia. En pacientes con factores de riesgo puede progresar hacia un compromiso del tracto respiratorio inferior con cuadros de crup, traqueítis, bronquiolitis o neumonía, que pueden progresar a insuficiencia respiratoria aguda<sup>6</sup>, sin embargo recientemente, aunque de manera escasa y dispersa, se ha reportado que este virus puede presentar manifestaciones extrapulmonares complejas a nivel del sistema nervioso central.<sup>1,6</sup> El objetivo de esta revisión es presentar un panorama descriptivo de los reportes en la literatura indexada sobre las manifestaciones neurológicas en la infección por VSR en niños.

## MATERIALES Y MÉTODOS

La presente revisión sistemática exploratoria siguió los pasos propuestos por Arksey y O'Malley,<sup>9</sup> y Levac<sup>10</sup>: 1) identificar la pregunta de investigación; 2) buscar los documentos relevantes; 3) seleccionar los estudios; 4) extraer los datos, y 5) resumir y reportar los resultados. La revisión respondió a las preguntas: ¿Qué fenotipo de presentación clínica tienen los reportes de caso en el paciente pediátrico con infección confirmada por VSR? y ¿Qué signos, síntomas y fenotipo de carácter neurológico han sido relacionados con la infección por el VSR en el paciente pediátrico? Con estas dos preguntas se desarrolló el protocolo de realización de la presente revisión exploratoria.

### Criterios de selección

El criterio empleado fue la selección de estudios de investigación primarios y secundarios en seres humanos, indexados hasta el 17 de julio 2022, que reportaran sintomatología neurológica en niños menores de 6 años con infección confirmada por el VSR, en idiomas inglés, francés o español.

### Estrategia de búsqueda, selección de estudios y extracción de datos

La búsqueda incluyó las bases de datos PubMed y SCOPUS. Se utilizaron operadores lógicos y palabras clave para cada sistema de datos. El algoritmo de búsqueda empleado en el operador booleano Pubmed fue

("Neurologic Manifestations"[Mesh]) OR "extrapulmonary manifestations") AND ("Age Groups"[Mesh] NOT "Adult"[Mesh]) NOT "Adolescent"[Mesh]) AND ("Bronchiolitis, Viral"[Mesh] OR ("Respiratory Syncytial Virus Infections"[Mesh]), y en el operador booleano SCOPUS fue TITLE-ABS KEY (respiratory AND syncytial AND virus AND disease) AND TITLE-ABS-KEY (neurologic AND symptoms) NOT adult.

Utilizando la aplicación web de acceso gratuito para la gestión de revisiones sistemáticas, Rayyan<sup>11</sup>, los autores revisaron y eligieron en forma independiente los títulos y resúmenes de las publicaciones candidatas. Se utilizó el debate y consenso para resolver las discrepancias en las diferentes decisiones. Fueron excluidos los duplicados y los documentos seleccionados fueron obtenidos en extenso a través de las unidades de servicios documentales de la Universidad de la Sabana y de la Universidad Nacional de Colombia.

Usando microsoft excel fue extraída la información pertinente en un formato preconcebido. Este paso involucró reuniones regulares entre los investigadores para discutir y ajustar el mismo. El método empleado fue el descriptivo-analítico sugerido por Arksey y O'Malley<sup>9</sup>, para recolectar información estándar de cada documento. Primero,

se ajustó el formato usando 5% de los documentos para determinar si el método de extracción de datos era adecuado. A continuación se extrajo la información de todos los documentos restantes. La extracción y registro de la información cuando estuvo disponible se realizó contemplando autores, tipo de diseño o documento (estudios primarios o secundarios), características de la población (país, rango etario, sexo), objetivo, fecha de publicación, revista, país de los autores, y principales hallazgos reportados, recopilados textualmente de manera discursiva sin calificación semántica.

### Síntesis y presentación de los resultados

La presentación de resultados de esta revisión sigue las categorías propuestas por Grudniewicz y col.<sup>12</sup>: 1) un resumen de las características y distribución de las publicaciones incluidas y 2) una síntesis narrativa de los resultados. En este artículo seguimos la extensión PRISMA para reportar el flujo de información identificada, excluida y seleccionada acorde con revisiones sistemáticas exploratorias (PRISMA-ScR).<sup>13</sup> Se desarrolló una lista de chequeo, cuyo formato diligenciado se encuentra disponible en el archivo suplementario 1. No se requirió aprobación por el comité de ética dada la inasistencia de riesgo para seres humanos o instituciones, ni conflicto alguno.

## RESULTADOS

De un total de 99 citas iniciales identificadas se incluyeron 30 (30%). En el diagrama PRISMA se demuestra el manejo del total de las citas identificadas. Las características de

las publicaciones seleccionadas se encuentran en la **tabla 1**. Los estudios provinieron de Asia (50%), América (33.3%) y Europa (16.7%) con publicación creciente con los años iniciando en la década de los noventa, 60% de las investigaciones fueron reportadas en la última década, tres países, dos americanos, dan cuenta de 63% de los documentos recuperados, en especial en la última década. Los reportes provinieron de Japón (n=8), seguidos de Estados Unidos (n=6) y Chile (n=6), China (n=2), Corea (n=2), Líbano (n=1), Israel (n=1), Italia (n=1), Malasia (n=1), Finlandia (n=1) y Turquía (n=1). Los diseños que corresponden a estudios cuantitativos primarios fueron ensayos clínicos (n=14), reportes de caso (n=7) y series de casos (n=1). En relación con los estudios secundarios encontrados, fueron revisiones narrativas (n=6) y revisiones

sistemáticas (n=1). En conjunto representan la experiencia de 1.681 pacientes evaluados.

Los tamaños de muestra de los estudios primarios fluctuaron entre uno y 923 pacientes con amplio rango etario entre un mes y 5 años. La mediana de edad fue 17 meses, con rango intercuartil de uno a 33 meses. Predominó el compromiso del sexo masculino con 64.59%, sin embargo hubo tres publicaciones (Hirayama<sup>14</sup>, Picone<sup>15</sup>, Sugimoto<sup>16</sup>) con un solo caso de sexo femenino.

La prevalencia de compromiso o manifestaciones neurológicas en el curso de la enfermedad respiratoria asociada con VSR fluctuó entre 0.8% y 1.5% en los reportes donde se pudo determinar, predominando las convulsiones y la apnea central, en la que el manejo fue en su gran mayoría sintomático.

**Tabla 1.** Características de las publicaciones incluidas en esta revisión exploratoria

Autor	Tipo de documento	Año	Revista	País de los Autores	Tamaño muestra	Sexo (%)	Edad (x) (meses)	Principal hallazgo/contribución
Rantala y col. [17]	Ensayo clínico	1990	The Journal of Pediatrics	Finlandia	144	47.2% M, 52.8% F	22.8	Alta asociación entre convulsiones febriles e infección viral asociada, con aislamiento de VSR incluso en líquido cefalorraquídeo.
Hirayama y cols. [14]	Reporte de caso	1999	Pediatric Radiology	Japón	1	100% F	36	Encefalitis por VSR, RMN, hiperintensidad en la corteza cerebelosa y atrofia un año después, con hipoperfusión e hipometabolismo persistente en estas áreas.
Kho y cols. [18]	Ensayo Clínico	2004	Journal of Child Neurology	Estados Unidos	236	65.3% M, 34.7% F	12	Apneas y convulsiones asociadas con infección viral, pero sin diferencia significativa entre pacientes con VSR positivo y negativo.
Sweetmany cols. [19]	Ensayo clínico	2005	Pediatric Neurology	Estados Unidos	12	50% M, 50% F	7.9	Bronquiolitis por VSR con convulsiones, encefalopatía y esotropía.
Eisenhut y cols. [27]	Revisión sistemática	2006	Critical Care	Reino Unido	N/A	N/A	N/A	Apneas centrales, convulsiones focales y generalizadas, alteraciones neurológicas focales, hiponatremia, SIADH, asociados con VSR.
Millichap y cols. [20]	Revisión narrativa	2006	Pediatric Neurology	Estados Unidos	N/A	N/A	N/A	Convulsiones febriles, encefalopatía y exacerbación de trastornos convulsivos de base, en asociación con neurotropismo, citoquinas y susceptibilidad genética.
Chung y cols.	Ensayo clínico	2007	Archives of Disease in Childhood	China	923	60% M, 40% F	25.2	Asociación entre virus respiratorios y convulsiones febriles, el tipo de infección viral no predice las convulsiones complejas ni la recurrencia.
Kawashima y cols. [21]	Reporte de caso	2009	Scandinavian Journal of Infectious Diseases	Japón	3	67% M, 33% F	12.6	Pacientes con infección por VSR, asociada con encefalopatía, edema cerebral y hallazgo en LCR de VSR y elevación de IL-6.
El-Bitar y cols. [30]	Revisión narrativa	2009	Pediatric Neurology	Líbano	N/A	N/A	N/A	Se plantea la relación entre inflamación por VSR con efecto neurotóxico causante de encefalopatía y convulsiones, con anomalías en LCR, EEG y neuroimágenes.



Autor	Tipo de documento	Año	Revista	País de los Autores	Tamaño muestra	Sexo (%)	Edad (x) (meses)	Principal hallazgo/contribución
Millichap y cols.	Serie de casos	2009	Journal of Child Neurology	Estados Unidos	9	55% M, 45% F	6	Convulsiones, hipertonia, alteraciones en RNM y EEG, proteínas elevadas en LCR, hiponatremia, asociadas a VSR.
Miyama y cols. [23]	Ensayo clínico	2011	Pediatrics International	Japón	6	17% M, 83% F	6	Convulsiones afebriles asociadas con infección por VSR, se considera posible alteración de excitabilidad del SNC mediada por TNF $\alpha$
Morichi y cols.	Ensayo clínico	2011	Journal of Infection and Chemotherapy	Japón	9	67% M, 33% F	17.04	Encefalopatía por VSR con excitotoxicidad, elevación de citoquinas y niveles de óxido nítrico en LCR.
Kawashima y cols.	Ensayo clínico	2012	Journal of Infection and Chemotherapy	Japón	8	75% M, 25% F	15.26	Encefalopatía mediada, elevación de citoquinas (IL-8, MCP-1, MIP-1b), daño celular por reclutamiento de macrófagos y neutrófilos.
Espinoza y cols. [36]	Ensayo clínico	2013	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	Chile	N/A	N/A	N/A	Se demostró RNA y proteínas de VSR en ciertas zonas cerebrales en ratones infectados, con posterior deterioro cognitivo y trastornos del comportamiento tras la resolución de la infección.
Miyamoto y cols. [25]	Reporte de caso	2013	Journal of Infection and Chemotherapy	Japón	1	100% M, 0% F	1	Encefalopatía por VSR, con tormenta de citoquinas y complicaciones como SIRS, convulsiones e hipoperfusión cerebral persistente, sin aparente déficit neurológico a los 6 meses.
Erez y cols. [35]	Ensayo clínico	2014	The Pediatric Infectious Disease Journal	Israel	14	67% M, 33% F	49.5	Las manifestaciones neurológicas inducidas por VSR, incluida la apnea, no son causadas por invasión directa del SNC.
Park y cols.	Ensayo clínico	2014	Pediatric Neuroradiology	Corea	3	67% M, 33% F	36	
Bohmwald y cols. [31]	Revisión	2014	Reviews in Medical Virology	Chile	N/A	N/A	N/A	La RNM en sospecha de encefalitis por VSR, con patrón similar a encefalitis límbica u otras virales, sin anomalías en la imagen por difusión.
Bohmwald y cols. [32]	Revisión	2015	Current Opinion in Immunology	Chile	N/A	N/A	N/A	Convulsiones, apnea central, letargia, dificultades para la ingesta, estrabismo, alteraciones del tono muscular, encefalopatía y cambios en el LCR.
Bohmwald y cols. [6]	Revisión	2016	Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine	Chile	N/A	N/A	N/A	Encefalopatía por tormenta de citoquinas, elevación de óxido nítrico junto con la detección de VSR en LCR y diferentes áreas cerebrales, con deterioro cognitivo a corto o largo plazo.
Uda y cols.	Ensayo clínico	2017	Pediatrics International	Japón	99	59.6% M, 40.4% F	17.1	Apneas, convulsiones, encefalitis, estados epilépticos, encefalopatía y estrabismo, y anticuerpos contra VSR en LCR, así como elevación de citoquinas proinflamatorias.
Ong y cols. [22]	Reporte de caso	2017	Medical Journal of Malaysia	Malasia	2	50% M, 50% F	58	En infección por VSR sin bronquiolitis pueden debutar con encefalopatía, riesgo de secuelas neurológicas posteriores, hallazgo de lesiones en sustancia blanca en la RMN de difusión.
Bohmwald y cols. [33]	Revisión	2018	Frontiers in Cellular Neuroscience	Chile	N/A	N/A	N/A	Encefalopatía necrosante aguda por VSR, con compromiso cerebral bilateral y cerebeloso, llevando a un retraso persistente en el desarrollo y atrofia cerebral generalizada

>>

Autor	Tipo de documento	Año	Revista	País de los Autores	Tamaño muestra	Sexo (%)	Edad (x) (meses)	Principal hallazgo/contribución
Carman y cols.	Ensayo clínico	2019	Human Vaccines & Immunotherapeutics	Turquía	174	58% M, 42% F	25	Convulsiones febriles simples y complejas, convulsiones afebriles, en algunas asociadas con meningitis o encefalopatía, con edema citotóxico como posible causa de la encefalopatía.
Picone y cols. [15]	Reporte de caso	2019	American Journal of Perinatology	Italia	1	0% M, 100% F	2	VSR se ha encontrado más en el hisopado nasofaríngeo de niños que cursan con convulsiones febriles simples
Hu y cols.	Artículo de investigación	2019	Journal of Cellular Biochemistry	China	N/A	N/A	N/A	La encefalopatía por VSR puede involucrar invasión directa de SNC o por tormenta de citoquinas, puede presentarse SIADH e hiponatremia severa que contribuyen a generar edema cerebral.
Robinson y cols. [34]	Revisión narrativa	2020	Critical Care Explorations	Estados Unidos	N/A	N/A	N/A	El TLR4 y la nucleolina C23 en modelos de ratón, influyeron en la lesión celular, apoptosis y expresión de proteínas inflamatorias en las células neuronales infectadas por VSR.
Sugimoto y cols. [16]	Reporte de caso	2020	Journal of Infection and Chemotherapy	Japón	1	0% M, 100% F	33	Las manifestaciones neurológicas en la infección aguda por VSR incluyen encefalitis, convulsiones, estatus epiléptico y apnea central, con hallazgo de VSR en LCR hasta 50%.
Bohmwald y cols.	Ensayo clínico	2021	Brain, Behavior, and Immunity	Chile	N/A	N/A	N/A	La infección por VSR a nivel cerebral altera la barrera hematoencefálica, induciendo inflamación generando cambios, en este caso en el comportamiento de ratones.

**M:** Masculino - **F:** Femenino - **N/A:** No aplica - **VSR:** Virus sincitial respiratorio - **LCR:** líquido cefalorraquídeo - **RMN:** resonancia nuclear magnética - **TEP:** tomografía por emisión de positrones - **SPECT:** tomografía computarizada por emisión de fotón único - **IL-6:** Interleucina 6 - **EEG:** electroencefalograma - **IL-8:** Interleucina 8 - **MCP-1:** proteína quimioatrayente de monocitos 1 - **MIP-1b:** proteína inflamatorio de macrófagos 1b - **SIRS:** síndrome de respuesta inflamatoria sistémica - **BHE:** barrera hematoencefálica - **TNF α:** factor de necrosis tumoral α - **TLR4:** receptor tipo toll 4

Fuente: los autores.

El primer caso fue reportado por Rantala y col.<sup>17</sup> cuyo estudio retrospectivo de 144 pacientes ingresados entre 1985 y 1986 que cursaban con infección viral y convulsiones febriles, encontrando 9 casos con aislamiento de VSR (6 con convulsiones simples y 3 complicadas) y un paciente con aislamiento del virus en LCR, cuyo diagnóstico se dio en relación con un cuadro de exantema súbito. Luego Hirayama y col.<sup>14</sup> en 1999, presentaron una paciente de 3 años que ingresó al servicio de urgencias con fiebre, somnolencia y desviación intermitente de la mirada hacia la derecha, que no se acompañó de rigidez nucal ni cambios en la fundoscopia. El líquido cefalorraquídeo (LCR) demostró pleocitosis a expensas de linfocitos y proteinorraquia, el único agente infeccioso detectado fue el VSR a través de un hisopado nasofaríngeo. En relación con las imágenes, la tomografía (CT) del cerebro fue normal, la resonancia magnética (RM) evidenció al segundo día de hospitalización zonas hiperintensas del área gris en ambas porciones superiores del cerebelo, y edema de la corteza cerebral. Fue manejado con aciclovir, ampicilina, dexametasona y glicerol; tras una semana recobró su estado de conciencia, pero a las 3

semanas desarrolló ataxia truncal que fue mejorando, con resultado a un año de una leve ataxia truncal en relación con la atrofia cerebelar.

Le siguió Kho y col.<sup>18</sup> realizando un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó 236 pacientes ingresados a hospitalización con infección respiratoria, de los cuales 121 fueron positivos para VSR; de estos 19.8% presentaron signos o síntomas neurológicos, siendo el más común la apnea central. También se reportaron convulsiones (9.1%) que, comparadas con otras etiologías virales, no hubo diferencias estadísticas significativas. Pero, Sweetman, y col.<sup>19</sup>, evaluaron de forma retrospectiva a 964 pacientes hospitalizados por bronquiolitis cuya causa fuera el VSR, encontrando que 12 pacientes (1.24%) presentaron complicaciones neurológicas cuya única causa asociativa fue la infección por este agente, de ellos 7 (0.72%) cursaron con convulsiones (6 de predominio tónico-clónicas generalizadas y 1 con estatus epiléptico), 3 con encefalopatía (0.31%) dada por alteración del estado de conciencia e hipotonía y 2 (0.2%) con estereotipia aislada.

Millichap y col.<sup>20</sup> presentaron una serie de casos obtenidos en la evaluación retrospectiva de 780 pacientes que ingresaron con infección por VSR, de los cuales 86 (11%) fueron admitidos en la UCI, de ellos 9 desarrollaron complicaciones neurológicas (10.4%), 7 (78%) eran sanos y los dos restantes prematuros. Las complicaciones descritas fueron convulsiones (4/9), hipertensión (1/9), una paciente que presentó paro cardiorrespiratorio estaba siendo monitorizada con electroencefalograma (EEG), que permitió documentar descargas epileptiformes muy frecuentes multifocales, cuya causa fue isquemia aguda a nivel del globus pallidus bilateral; otras complicaciones descritas fueron hiponatremia (2/9), hiperproteorraquia (1/9) y es de anotar que fueron documentados en casi todas alteraciones en el EEG (7/9). En el seguimiento de 8 pacientes, se documentó que dos requirieron terapia por membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) y fallecieron, un paciente tras el egreso quedó con hipertensión persistente y los cinco restantes no presentaron signos ni síntomas neurológicos a los 10 meses después del ingreso, tampoco hubo nuevos episodios de convulsiones en ausencia de terapia anticonvulsivante.

Kawashima y col.<sup>21</sup> presentaron 3 casos de pacientes entre 4 y 23 meses de edad, que cursaron con infección por VSR asociada con convulsiones, demostrando la presencia del genoma del microorganismo en LCR e interleucina-6 (IL-6) aumentada, lo que sugiere que el incremento de citoquinas secundario a la presencia del virus puede generar un efecto neurotóxico, y la encefalopatía será secundaria a la invasión directa del virus. Reportaron que uno de los pacientes presentó síntomas y movimientos involuntarios compatibles con necrosis estriatal bilateral infantil. Ong y col.<sup>22</sup> informaron 2 casos de encefalopatía necrosante, uno asociado con *mycoplasma spp.* y el otro a VSR, este último en un paciente de 8 meses llevado a urgencias por fiebre, síntomas respiratorios altos y gastrointestinales, acompañados de episodios convulsivos (2 tónicos y 1 tónico-clónico generalizado). En la CT inicial de cerebro había hipodensidades bilaterales en el tálamo, pero los hallazgos de la RM mostraron un compromiso más extenso talámico bilateral a nivel de la corteza parietooccipital izquierda, del puente mesencefálico y de la sustancia gris cerebelar, sugestivo de una infección necrosante por VSR, que fue manejada con ribavirina, metilprednisolona e inmunoglobulina IV, dando egreso a las 6 semanas. En el control ambulatorio a los dos meses, la RM cerebral demostró atrofia generalizada y retraso persistente del desarrollo, siendo este el primer caso que reportó secuelas neurológicas después de una infección por VSR.

Picone y col.<sup>15</sup> reportaron secuelas neurológicas en una paciente de 2 meses con antecedente de parto pretérmino, que ingresó con palidez, hipotonía, hipoperfusión, hiporreactiva y retroversión ocular, previo cuadro clínico compatible con bronquiolitis. Presentó durante su hospitalización movimientos tónico-clónicos en miembros

inferiores, fasciculaciones en lengua, rigidez, taquicardia, y desaturación, con requerimiento de 3 anticonvulsivos. El hisopado faríngeo estableció que la etiología era VSR, encontrando hiponatremia y alteraciones en la hormona antidiurética, por lo que se incluyó el diagnóstico de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). La RM cerebral evidenció edema citotóxico extenso a nivel de corteza cerebral, ganglios basales, hipocampo y sustancia blanca del lóbulo temporal. En el seguimiento al año dichas lesiones se encontraron quísticas en lóbulos parietales y temporales. La paciente presentaba aumento del tono muscular, hipotonía axial, reducción de la movilidad y disfunción visual. Miyama y col.<sup>23</sup> evaluaron 8 pacientes que presentaron convulsiones no febriles en presencia de infección por VSR, estableciendo que dichos episodios tenían lugar entre el tercer y octavo día de la infección, sugiriendo que luego del periodo de incubación y la infección secundaria, puede existir una alteración de la excitabilidad del SNC por la inflamación periférica mediada por el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), dado que los paraclínicos e imágenes de estos pacientes eran normales. La evaluación posterior al año de esta hospitalización, no reveló alteraciones en el desarrollo motor o mental. Cha y col.<sup>24</sup> en su estudio con la cohorte más grande, 1193 pacientes con infección por VSR, 35 (2.93%) presentaron convulsiones, 13 de ellos febriles simples (37.14%), 14 febriles complejas (40%), 5 afebriles (14.28%), 2 meningitis (5.71%) y 1 encefalopatía (2.85%). En la RNM se observaron cambios en la sustancia blanca sugestivos de edema citotóxico, considerado la causa de la sintomatología de los pacientes.

El proceso inflamatorio puede ser tan severo que conlleva al desarrollo de una encefalopatía isquémica, como el reportado por Miyamoto y col.<sup>25</sup> en un paciente de 17 días de nacido que fue llevado al servicio de urgencias por hipotermia y succión débil, después de algunos días con síntomas respiratorios superiores. Durante la hospitalización presentó deterioro clínico con hipotonía, estupor, requerimiento de ventilación mecánica y un episodio de convulsión focal. Le fue documentada una marcada elevación de IL-6 en suero y LCR, así como una hipoperfusión en la región parietal y frontal bilateral, que se manejó como una encefalopatía por VSR con altas dosis de inmunosupresores. El paciente presentó respuesta positiva y al ser valorado a los 6 meses no había secuelas.

Vale destacar que la presentación clínica puede ocurrir sin aislamiento de VSR en hisopado nasofaríngeo, como lo demostró Sugimoto y col.<sup>16</sup> en el caso de una paciente de 2 años y 9 meses con antecedente de parto pretérmino y retraso en el neurodesarrollo, quien ingresó remitida a un centro de alta complejidad por estatus convulsivo intratable, acompañado de fiebre, síntomas respiratorios altos y gastrointestinales. Los paraclínicos evidenciaron leucocitosis, elevación de PCR, IL-6 y dímero D, con hisopado nasofaríngeo negativo para agentes virales, en el LCR se encontró una marcada elevación de citoquinas,

además del aislamiento del genoma del VSR, confirmado también en el aspirado bronquial. El manejo fue con inmunoglobulina, metilprednisolona, manitol, aciclovir e hipotermia terapéutica con el diagnóstico de encefalitis por VSR. El egreso se da sin recaída de las convulsiones, pero con graves secuelas que incluyeron retardo mental severo con postración, e hipoperfusión persistente determinada por SPECT (tomografía por emisión de fotón único).

## DISCUSIÓN

La carga producida por el VSR en relación con el desarrollo de la enfermedad respiratoria baja es significativa a nivel mundial, cerca de 34 millones de casos se reportan al año en niños menores de 5 años, de estos 22% requieren hospitalización.<sup>26</sup> Con el paso del tiempo, se han documentado manifestaciones extrapulmonares con este agente, que causan alta morbimortalidad y manejo especializado.<sup>27</sup>

Las investigaciones de los últimos años han permitido caracterizar múltiples agentes y algunos de los mecanismos de tropismo que producen neuroinfección, un ejemplo conocido es el del virus del sarampión que comparte familia con el VSR, pero que genera un tropismo agudo al infectar las neuronas y localizarse después en los astrocitos y oligodendrocitos<sup>28</sup>, alterando la integridad de la barrera hematoencefálica, facilitando el acceso directo al tejido cerebral<sup>29</sup>, como se ha descrito para otros virus como el herpes (HSV) o algunos enterovirus. El daño al tejido cerebral ha sido investigado y reportado. El-Bitar y col.<sup>30</sup> demostraron que el VSR puede causar alteración de los mecanismos de control neuronal en animales, incluyendo disrupción del colinérgico con disminución de la respuesta en las vías noradrenérgicas y colinérgicas periféricas, conllevando al desarrollo de convulsiones. Es probable que este se correlacione con los hallazgos de la RM cerebral que incluyen edema de la corteza cerebelar o hiperintensidad, en especial de las áreas superiores. Esta no ha sido la única teoría descrita, Bohmwald y col. informaron otros posibles mecanismos que explican la presencia de síntomas extrapulmonares, en particular los neurológicos. La viremia y la alta tasa replicativa pueden conllevar a que el virus *per se* cause daño, aunque su presencia en el LCR con la consecuente respuesta inflamatoria, dada por liberación de citoquinas proinflamatorias y radicales libres, contribuyan al desarrollo de los síntomas<sup>31</sup>, pues se ha encontrado en el LCR de pacientes afectados por VSR niveles elevados de óxido nítrico (ON), IL-6 e IL-8.<sup>32</sup> En modelos animales, se ha establecido que una viremia elevada en la infección nasofaríngea facilita el paso del virus al sistema nervioso central (SNC), alojándose de preferencia en hipocampo, núcleos hipotalámicos ventromediales y el tallo cerebral<sup>32,33</sup>, alterando la plasticidad neuronal.<sup>30,31</sup> Esto explica el desarrollo de síntomas y la aparición de secuelas, que fueron descritas en varios reportes.<sup>15,21,22</sup>

En relación con las manifestaciones clínicas, se destacan las convulsiones, que representan más de 90% de los casos de las generalizadas y parciales con compromiso de la conciencia<sup>30,31,32</sup>, y en menor proporción focales con alteraciones motoras o desviación de la mirada.<sup>31</sup> Se ha descrito la presencia de apnea central<sup>34</sup> hasta en 21% de los pacientes que terminan en la UCI, lo cual se ha utilizado como predictor de falla ventilatoria y necesidad de soporte mecánico<sup>34</sup>, lo cual explicaría la alteración de los quimiorreceptores a nivel laríngeo cuya estimulación puede estar prolongada en pacientes con bronquiolitis, aunque la etiología todavía es incierta. Otros síntomas reportados incluyen flutter diafragmático, polineuropatía axonal<sup>35,36</sup>, y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)<sup>15,27</sup>, que se relacionan con niveles elevados de CO<sub>2</sub>. Se han detectado niveles altos de ADH en pacientes con bronquiolitis y muy elevados cuando hay ventilación mecánica, que al disminuir los niveles de Na<sup>+</sup>, se altera el equilibrio eléctrico neuronal llevando a edema cerebral, isquemia, necrosis parenquimatosa y desarrollo de convulsiones.<sup>27</sup>

Si bien los pacientes con infección por VSR tienen manifestaciones de predominio pulmonar, cuando hay compromiso neurológico tienen una gran variabilidad clínica haciendo difícil establecer el diagnóstico. Puede tornarse más complejo cuando en la clínica o las imágenes son similares a los causados por otros agentes infecciosos, como lo informó Kawashima.<sup>21</sup> La necrosis estriatal bilateral podría sugerir una encefalopatía herpética<sup>36</sup>, que se caracteriza por un compromiso inicial unilateral con tendencia a la afectación bilateral, de predominio temporal, insular, talámico y en menor proporción del lóbulo frontal. La adecuada evaluación clínica inicial, el monitoreo estricto y el conocimiento de otras posibles etiologías infecciosas, pueden facilitar el inicio temprano de una terapia dirigida, en especial en pacientes de alto riesgo como prematuros, con patología atópica moderada a severa, trisomía 21, tabaquismo pasivo o en inmunodeficiencia congénita o adquirida.<sup>37,38</sup>

## CONCLUSIÓN

La infección por VSR sigue siendo una de las más comunes en la población general que afecta a niños menores de 5 años, generando alta de morbimortalidad en aquellos con factores de riesgo o en menores de 1 año. Hasta 1% de los pacientes infectados por este agente pueden desarrollar alteraciones neurológicas, ya sea por infección directa del sistema nervioso central o por los cambios secundarios a las adaptaciones neuroendocrinas ante la injuria pulmonar y la hipoxemia, que incluyen apnea central y convulsiones. De ahí la importancia de la adecuada evaluación clínica, los estudios diagnósticos dirigidos y el monitoreo estricto para el pronto inicio terapéutico y evitar complicaciones a corto y largo plazo.

Si bien se ha avanzado en el conocimiento de este agente infeccioso, se hace necesario ampliar la caracterización de pacientes infectados por VSR, para fortalecer los conocimientos y dilucidar los mecanismos fisiopatológicos que permiten al virus generar compromiso neurológico y con ello aplicar una terapia médica efectiva.

## LIMITACIONES

Dentro de las limitaciones se anota que solo fueron incluidas dos bases de datos, sin embargo cada una aporta un aspecto clave. PubMed es la base médica más nutrida del mundo y SCOPUS es la mayor de datos de resúmenes y citas de literatura revisada por pares. El estudio se limitó a tres idiomas, inglés, francés y español, pero debido a la diversidad de lenguas es posible que se hayan omitido artículos pertinentes. Un punto importante es que las cohortes son pequeñas, por lo tanto es difícil la realización de una corrección multifactorial para valorar la relación directa entre el virus y el desarrollo de enfermedad neurológica. Es necesario generar mayor conciencia para reportar estos casos y así aumentar el volumen disponible de evidencia que nos permita establecer una relación causal. Este estudio no evaluó la calidad de la evidencia, dado que a diferencia de las revisiones sistemáticas, la pregunta de investigación es menos específica<sup>13</sup>, reportando la evidencia independiente de su calidad.<sup>10</sup> Por último, los hallazgos están sujetos a la limitada cantidad de evidencia disponible y al diseño de los estudios encontrados.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

**Consentimiento informado:** el presente trabajo no involucra experimentos con seres humanos, y esta investigación se rige por la normativa dada en la declaración de Helsinki (1975).

**Protección de personas y animales:** los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Financiamiento:** los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de esta publicación. Se realizó con recursos propios.

**Conflictos de interés:** los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

## REFERENCIAS

1. Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. New options for prevention and treatment. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(1):277–319. <https://doi.org/10.1128/CMR.00010-16>

2. Yu J, Liu C, Xiao Y, Xiang Z, Zhou H, Chen L, et al. Respiratory syncytial virus seasonality, Beijing, China, 2007–2015. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(6):1127–35. <https://doi.org/10.3201/eid2506.180532>
3. Stein RT, Bont LJ, Zar H, Polack FP, Park C, Claxton A, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(4):556–69. <https://doi.org/10.1002/ppul.23570>
4. Ospina Martíne ML, Prieto Alvarado FE, Walteros D, Quijada Bonilla H. Semana epidemiológica 40 - 29 de sep. al 5 de octubre de 2019. Infección Respiratoria Aguda. Colombia: Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal; 2019. <https://doi.org/10.33610/23576189.2019.40>
5. Jain H, Schweitzer JW, Justice NA. Respiratory Syncytial Virus Infection. *StatPearls*; 2021.
6. Bohmwald K, Espinoza JA, Rey-Jurado E, et al. Human Respiratory Syncytial Virus: Infection and Pathology. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37(4):522–537. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584799>
7. Mammias IN, Drysdale SB, Rath B, Theodoridou M, Papaioannou G, Papatheodoropoulou A, et al. Update on current views and advances on RSV infection (Review). *Int J Mol Med.* 2020;46(2):509–520. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4641>
8. 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(9725):1545–1555. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60206-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60206-1)
9. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* 2005;8(1):19–32. <https://doi.org/10.1080/1364557032000119616>
10. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci.* 2010;5:69.22. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-5-69>
11. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
12. Grudniewicz A, Nelson M, Kuluski K, et al. Treatment goal setting for complex patients: protocol for a scoping review. *BMJ Open.* 2016;6(5):e011869.26. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011869>
13. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467–73.23. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
14. Hirayama K, Sakazaki H, Murakami S, et al. Sequential MRI, SPECT and PET in respiratory syncytial virus encephalitis. *Pediatr Radiol.* 1999;29(4):282–286. <https://doi.org/10.1007/s002470050589>
15. Picone S, Mondì V, Di Palma F, Martini L, Paolillo P. Neonatal Encephalopathy and SIADH during RSV Infection. *Am J Perinatol.* 2019;36(S02):S106–S109. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1692132>
16. Sugimoto M, Morichi S, Kashiwagi Y, et al. A case of respiratory syncytial virus-associated encephalopathy in which the virus was detected in cerebrospinal fluid and intratracheal aspiration despite negative rapid test results. *J Infect Chemother.* 2020;26(4):393–396. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.11.008>

17. Rantala H, Uhari M, Tuokko H. Viral infections and recurrences of febrile convulsions. *J Pediatr*. 1990;116(2):195-199. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)82874-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)82874-4)
18. Kho N, Kerrigan JF, Tong T, Browne R, Knilans J. Respiratory syncytial virus infection and neurologic abnormalities: retrospective cohort study. *J Child Neurol*. 2004;19(11):859-864. <https://doi.org/10.1177/08830738040190110301>
19. Sweetman LL, Ng YT, Butler IJ, Bodensteiner JB. Neurologic complications associated with respiratory syncytial virus. *Pediatr Neurol*. 2005;32(5):307-310. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2005.01.010>
20. Millichap JG, Millichap JJ. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. *Pediatr Neurol*. 2006;35(3):165-172. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2006.06.004>
21. Kawashima H, Ioi H, Ushio M, Yamanaka G, Matsumoto S, Nakayama T. Cerebrospinal fluid analysis in children with seizures from respiratory syncytial virus infection. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(3):228-231. <https://doi.org/10.1080/00365540802669543>
22. Ong SCL, Nur Azidawati AH, Liew YH, Anita S. Acute necrotising encephalopathy of childhood: A review of two cases. *Med J Malaysia*. 2017;72(5):311-313.
23. Miyama S, Goto T. Afebrile seizures associated with respiratory syncytial virus infection: a situation-related seizure disorder in early infancy. *Pediatr Int*. 2011;53(1):113-115. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2010.03188.x>
24. Cha T, Choi YJ, Oh JW, et al. Respiratory syncytial virus-associated seizures in Korean children, 2011-2016. *Korean J Pediatr*. 2019;62(4):131-137. <https://doi.org/10.3345/kjp.2018.07066>
25. Miyamoto K, Fujisawa M, Hozumi H, et al. Systemic inflammatory response syndrome and prolonged hypoperfusion lesions in an infant with respiratory syncytial virus encephalopathy. *J Infect Chemother*. 2013;19(5):978-982. <https://doi.org/10.1007/s10156-013-0558-0>
26. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9725):1545-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60206-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60206-1)
27. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection—a systematic review. *Crit Care*. 2006;10(4):R107. <https://doi.org/10.1186/cc4984>
28. Soung A, Klein RS. Viral Encephalitis and Neurologic Diseases: Focus on Astrocytes. *Trends Mol Med*. 2018;24(11):950-62. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.09.001>
29. Hoyer C, Eisele P, Ebert AD, Schneider S, Gass A, Fatar M, et al. Blood-CSF-barrier dysfunction is a marker for encephalitic involvement in patients with aseptic meningitis/meningoencephalitis. *J Clin Virol*. 2016;84:82-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.10.006>
30. El-Bitar MK, Boustany RM. Common causes of uncommon seizures. *Pediatr Neurol*. 2009;41(2):83-87. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2009.04.011>
31. Bohmwald K, Espinoza JA, González PA, Bueno SM, Riedel CA, Kalergis AM. Central nervous system alterations caused by infection with the human respiratory syncytial virus. *Rev Med Virol*. 2014;24(6):407-419. <https://doi.org/10.1002/rmv.1813>
32. Bohmwald K, Espinoza JA, Becerra D, et al. Inflammatory damage on respiratory and nervous systems due to hRSV infection. *Curr Opin Immunol*. 2015;36:14-21. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2015.05.003>
33. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:386. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00386>
34. Robinson CP, Busl KM. Neurologic Manifestations of Severe Respiratory Viral Contagions. *Crit Care Explor*. 2020;2(4):e0107. <https://doi.org/10.1097/CCE.000000000000107>
35. Erez DL, Yarden-Bilavsky H, Mendelson E, et al. Apnea induced by respiratory syncytial virus infection is not associated with viral invasion of the central nervous system. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(8):880-881. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000311>
36. Venkatesan A, Murphy OC. Viral Encephalitis. *Neurol Clin*. 2018;36(4):705-24. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.07.001>
37. Ferolla FM, Soffe J, Mistchenko A, Contrini MM, López EL. Clinical and epidemiological impact of respiratory syncytial virus and identification of risk factors for severe disease in children hospitalized due to acute respiratory tract infection. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(4):216-223. <https://doi.org/10.5546/aap.2019.eng.216>
38. Domachowske JB, Anderson EJ, Goldstein M. The Future of Respiratory Syncytial Virus Disease Prevention and Treatment. *Infect Dis Ther*. 2021;10(Suppl 1):47-60. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00383-6>