



Protocolo del Estudio

**INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO
SINTOMÁTICA Y ASINTOMÁTICA EN LACTANTES EN UNA COMUNIDAD DE
LIMA PERIURBANA**

Investigadora Principal:

Dra. Lucie Ecker, MSc, PhD (c)
Instituto de Investigación Nutricional

Co-Investigadores:

Dr. Carlos G. Grijalva, MPh,
Dra. Leigh Howard, MPh,
Universidad de Vanderbilt

Ana I Gil MSc,
Dr. Claudio F. Lanata, MPH,
Dr. Luis Miguel Franchi,
Dr. Giancarlo Alvarado, MSc,
Dr. Rubelio Cornejo
Dr. Carlos Celis
Instituto de Investigación Nutricional

Financiado por:

MSD (Merck Sharp & Dohme), EUA

Resumen

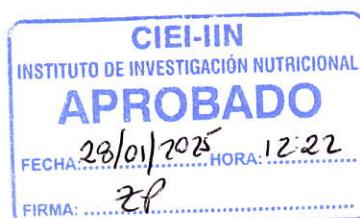
El virus sincicial respiratorio (VSR) causó 12,8 millones de episodios de infección aguda de las vías respiratorias inferiores en lactantes en el 2019, (40% del total en niños menores de cinco años), alrededor de 2 millones de hospitalizaciones y más de 65 000 muertes totales atribuibles a VSR en lactantes. Existen muy pocos datos sobre la infección por VSR en el Perú, y las pruebas de VSR no se realizan debido a los costos y la disponibilidad, por lo que el diagnóstico de la infección por este virus suele ser sintomático. Las estimaciones del VSR provienen estudios de infecciones respiratorias moderadas a graves, atendidas médicaamente, sin embargo, es probable

Instituto de Investigación Nutricional. INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO SINTOMÁTICA Y ASINTOMÁTICA EN LACTANTES EN UNA COMUNIDAD DE LIMA PERI-URBANA

que muchos casos de VSR no se atiendan médicaamente. Para identificar las infecciones en comunidad y no solo la enfermedad severa o atendida médicaamente, se requiere un seguimiento y recolección intensiva de muestras, independientemente de síntomas. Tanto la excreción sintomática como la asintomática del VSR pueden desempeñar un papel importante en la transmisión de este virus en la comunidad. Existe la necesidad de capturar el espectro completo de infecciones sintomáticas y asintomáticas para determinar la carga real en la comunidad. Con esta brecha de información, haremos un seguimiento prospectivo de una cohorte de 130 lactantes peruanos a nivel comunitario con el objetivo específico de determinar la incidencia de infección por VSR (sintomática y asintomática) en la comunidad de Lima, durante el período pico esperado de VSR y determinar la duración de la excreción viral en las infecciones sintomáticas y asintomáticas por este virus en lactantes. Se usará muestras de saliva y nasales para la identificación de VSR. Nuestros hallazgos proporcionarán información clara sobre la carga real del VSR en la comunidad y nuevas estimaciones de referencia para desarrollar estudios futuros y más completos que evalúen su transmisión.

Introducción

En 2019, el virus sincicial respiratorio (VSR) causó aproximadamente 33 millones de episodios de infección aguda de las vías respiratorias inferiores (IRAI) en niños menores de 5 años, de los cuales 12,8 millones de episodios (40%) ocurren en lactantes. A nivel mundial, se produjeron 3,6 millones de ingresos hospitalarios asociados al VSR, el 60% de ellos en lactantes, y el 65% de las 101.400 muertes totales atribuibles al VSR se produjeron en lactantes(1). Uno de cada diez lactantes tiene un IRA asociado al VSR cada año, en los países de ingresos bajos y medianos(1). En Perú, los recién nacidos prematuros tienen una alta incidencia de infecciones respiratorias por VSR, con una tasa de hospitalizaciones de 116,2 casos por cada 1.000 niños-año, casi el doble que la tasa en Estados Unidos(2). En la sierra del Perú, los niños <5 años tienen una incidencia de 34 infecciones sintomáticas por VSR por cada 100 niños-año en el país (3, 4). El costo promedio en dólares del manejo de la neumonía no severa por VSR es de US\$ 66,9 (21,7–129,7) por niño en países de bajo y mediano ingreso (5). El costo total (por episodio) para el tratamiento de la neumonía severa es de US\$ 4,3 (IC 95% 1,5–8,7) en atención ambulatoria, US\$ 51,7 (IC 95% 17,4–91,0) atención ambulatoria y US\$ 242,7 (IC 95% 153,6–341,4)–559,4 (IC 95%: 268,9–886,3) en diferentes niveles de entornos hospitalarios para pacientes hospitalizados en países de bajos y medianos ingresos. El costo médico directo por neumonía severa en entornos hospitalarios se estimó que era 26,6%–115,8% del ingreso familiar mensual de los pacientes en países de bajos y medianos ingresos(5). Por lo tanto, es necesaria la data local reciente para evaluar el impacto de las intervenciones existentes en el manejo y prevención de infección por VSR(6). Las pruebas de detección de la infección por VSR en países de ingresos bajos y medianos como Perú no se realizan de forma rutinaria, debido a los costos y la disponibilidad de las pruebas; por lo tanto, el diagnóstico de la infección por VSR suele estar orientado a los síntomas(7). Se carece de estimaciones recientes de la carga de este virus procedente de los países de ingresos bajos y medianos. Es necesario realizar estudios longitudinales de su carga para confirmar estas tasas de incidencia preliminares y generar mejor información sobre la carga real de la enfermedad por VSR. La mayoría de los estudios sobre el VSR se han realizado en niños con infecciones respiratorias moderadas a graves atendidas médicaamente(1, 2). Pocos estudios realizados a nivel comunitario



solo incluyeron pacientes sintomáticos(3, 8-10), sin embargo, los casos de VSR pueden no llegar al hospital(11). Todos estos estudios subestiman la verdadera carga de las infecciones por VSR. Para identificar infecciones, no solo enfermedades, se requiere un seguimiento y una recolección intensiva de muestras, independientemente de los síntomas. Solo unos pocos estudios de infección por VSR en el hogar han buscado la infección por VSR independientemente de los síntomas antes de la pandemia de COVID-19. En Sudáfrica, se encontró una tasa de incidencia de 18 infecciones asintomáticas por cada 100 niños-año en lactantes en los años 2017-2018. En Kenia, durante un brote de VSR, el 42,0% de las infecciones fueron asintomáticas en todos los grupos de edad, el 9,1% en lactantes; sin embargo, se incluyeron pocos lactantes en ambos estudios. Tanto la excreción sintomática como asintomática del VSR pueden desempeñar un papel importante en su transmisión en la comunidad(12, 13). Dado que la pandemia de COVID-19 tuvo un impacto importante en la epidemiología del VSR(14, 15), es importante realizar estudios actuales en el período posterior a la pandemia de COVID-19. Con la introducción de vacunas para prevenir la infección por VSR(16), existe la necesidad de determinar su carga real, con el fin de evaluar su impacto potencial. Nuestro equipo tiene experiencia en la realización de estudios longitudinales comunitarios con muestreo frecuente realizados inclusive en la misma comunidad propuesta, para evaluar infecciones sintomáticas y asintomáticas, con altas tasas de aceptación y retención(3, 17-20). Las estimaciones publicadas de la carga del VSR provienen de estudios que no tienen seguimiento longitudinal y las estimaciones de la tasa de incidencia real son raras (12, 21-23).

Planteamiento de la Investigación

Este innovador estudio hará un seguimiento prospectivo de una cohorte de 130 lactantes peruanos a nivel comunitario con un muestreo intensivo para generar mejores tasas de incidencia de carga de VSR y duración de la excreción viral.

Planteamiento del Problema

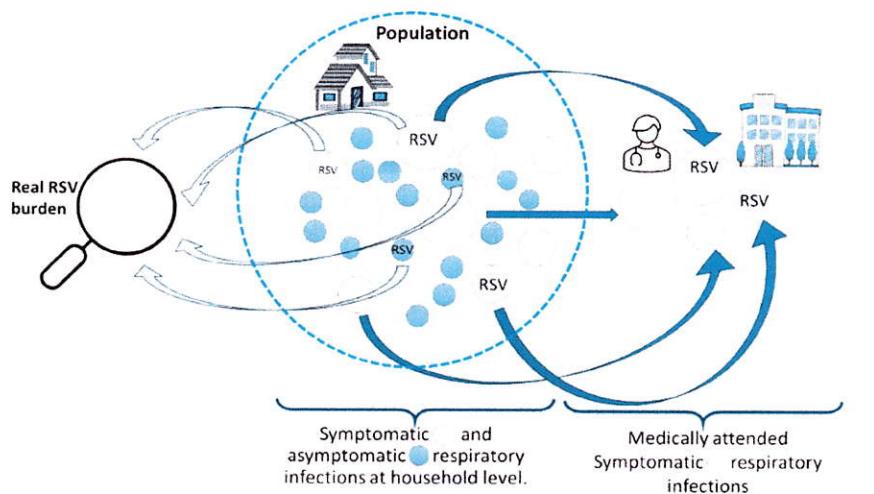


Figura 1. Marco conceptual:
Determinación de la carga real del VSR.
Círculos azules pequeños (asintomáticos), círculos rosados medianos (enfermedad leve), círculos rosados grandes (enfermedad moderada y grave).



Instituto de Investigación Nutricional. INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO SINTOMÁTICA Y ASINTOMÁTICA EN LACTANTES EN UNA COMUNIDAD DE LIMA PERI-URBANA

Las estimaciones publicadas de la carga del VSR provienen de estudios que no tienen un seguimiento longitudinal de las infecciones sintomáticas y asintomáticas, y las estimaciones de la tasa de incidencia real, son raras. Esta propuesta cuantificará la carga real de infección por VSR asintomática y sintomática en lactantes peruanos a nivel comunitario en el periodo post pandemia COVID-19. Nuestros hallazgos nos proporcionarán información clara sobre la verdadera carga del VSR a nivel comunitario, para proporcionar nuevas estimaciones de referencia y para desarrollar futuros estudios más completos para evaluar su transmisión entre lactantes y adultos que viven en el mismo hogar. En la Figura 1 podemos apreciar de manera gráfica cómo nuestro estudio capturará los casos en la comunidad completando la información y determinando la incidencia real de la infección por VSR.

Marco Teórico, Conceptual o Referencial

Las infecciones por VSR son una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños pequeños, especialmente lactantes, y principalmente en países de ingresos bajos y medianos; sin embargo, faltan estimaciones recientes en los países de ingresos bajos y medios.

El virus sincicial respiratorio es la principal causa de infecciones agudas del tracto respiratorio inferior (IRAI) en niños(1, 8, 9). A nivel mundial, en 2019, se produjeron 33 millones de IRAI asociada al VSR en niños menores de cinco años, el 40% de ellos (12,8 millones de episodios) en lactantes. El VSR representa 3,6 millones de ingresos hospitalarios y 101.400 muertes totales atribuibles al VSR en niños menores de cinco años, más del 60% de ellas en lactantes. Más del 95% de ellos ocurren en países de ingresos bajos y medianos(1). Uno de cada 56 bebés sanos en entornos de altos ingresos es hospitalizado debido a una infección respiratoria aguda asociada al VSR(9). En el Perú, los prematuros tienen 5,7 episodios/niño-año de infecciones respiratorias agudas atendidas médicaamente durante el primer año de vida; tienen una alta tasa de incidencia de infecciones respiratorias por VSR que requieren manejo en la sala de emergencias de 103.9 por cada 1,000 niños-año; y una incidencia de hospitalizaciones por VSR de 116,2 por cada 1.000 niños-año, casi el doble de la tasa en los Estados Unidos (40 a 60 por cada 1.000 niños-año)(2). Un estudio realizado en Cajamarca, en la sierra del Perú, mostró una tasa de incidencia en niños menores de 3 años de 30 infecciones sintomáticas por VSR por cada 100 niños año a nivel de hogar, con una mayor incidencia en la temporada de VSR(3, 4). Entre 2015 y 2021, el 86,1% de los pacientes hospitalizados con infección por VSR fueron niños <5 años; sin embargo, el diagnóstico de infección por VSR estuvo orientado a los síntomas (7). En el Perú, las hospitalizaciones por VSR se detectan a lo largo del año; los períodos de máxima actividad viral suelen observarse de abril a septiembre (Figuras 2 y 3) (7). Hubo una disminución en las hospitalizaciones por VSR e influenza durante el 2020 hasta el 2021 durante el período inicial de la pandemia de COVID-19 (Figuras 2 y 3). Los datos nacionales recientes sobre la infección por VSR muestran muy pocos casos en comparación con el período anterior a la pandemia (Figura 3); sin embargo, esto podría estar relacionado con un menor número de pruebas realizadas.



Instituto de Investigación Nutricional. INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO SINTOMÁTICA Y ASINTOMÁTICA EN LACTANTES EN UNA COMUNIDAD DE LIMA PERI-URBANA

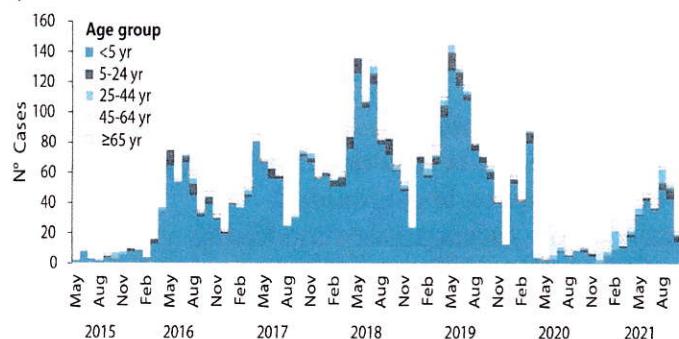


Figura 2. Hospitalizaciones mensuales por VSR por grupo de edad en Perú, temporadas de 2015 a 2024

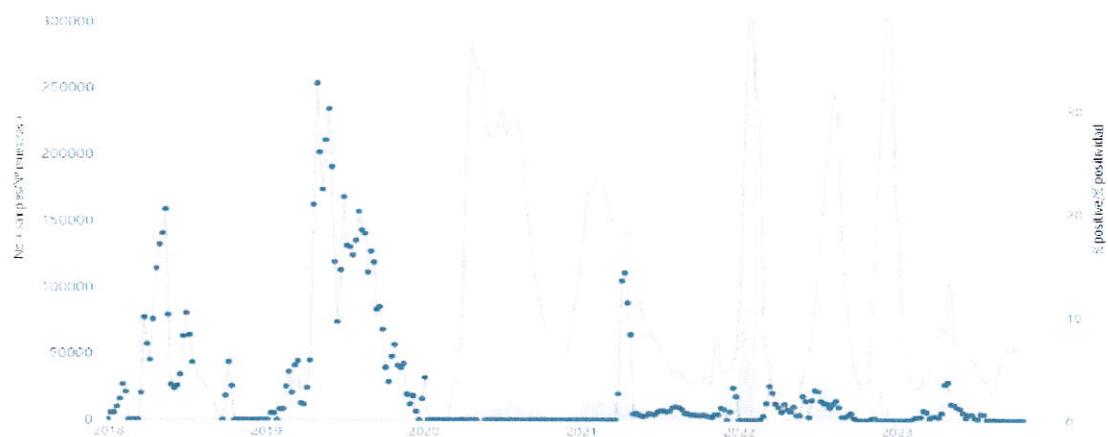


Figura 3. Infecciones positivas por VSR en Perú (flunet-OPS) hasta la semana epidemiológica 45 (2023).
<https://www.paho.org/es/informe-situacion-influenza>

Las pruebas de detección de la infección por VSR en países de ingresos bajos y medianos como Perú no se realizan de forma rutinaria debido a los costos y la disponibilidad (7). No existen datos recientes sobre casos de VSR en el Perú; las muestras de saliva son una potencial alternativa de bajo costo con una alta concordancia para la detección de diversos patógenos respiratorios en comparación con muestras nasales y nasofaríngeas, además de contener immunoglobulinas secretadas localmente y derivadas del suero, que pueden ser estudiadas (24). No existen datos recientes sobre casos de VSR en el Perú. Además, con la aprobación de vacunas para prevenir infección por RSV, se requiere información de referencia para evaluar su beneficio potencial(16). Es necesario realizar estudios sobre la carga del VSR en lactantes de países de ingresos bajos y medianos, como el Perú, para confirmar estas tasas de incidencia preliminares y generar información sobre la epidemiología y la carga real de la enfermedad por VSR en este entorno de recursos limitados. Nuestro estudio capturará todo el espectro de la infección por VSR, desde las infecciones asintomáticas en el hogar hasta las sintomáticas que se resuelven sin atención médica, y las atendidas por los servicios de salud. Estos resultados tendrán un impacto en las políticas de salud, proporcionando estimaciones de referencia para desarrollar estrategias para prevenir las infecciones por VSR asintomáticas o mínimamente sintomáticas, y para evaluar más a fondo no solo la capacidad de las vacunas contra el VSR para reducir la enfermedad sintomática grave

asociada a este virus, sino también el potencial para interrumpir su transmisión entre las personas a nivel familiar.

Las estimaciones de la infección por VSR están incompletas, con una sobrerepresentación de casos atendidos médicaamente. Se sabe menos sobre la tasa de infecciones sintomáticas y asintomáticas por VSR y la duración de su excreción en la comunidad.

La infección por VSR se considera sintomática y se asocia a casos moderados y graves, y los estudios tradicionales de infecciones por VSR suelen evaluar los casos moderados y graves atendidos médicaamente (1, 2, 9). Pocos estudios epidemiológicos realizados a nivel comunitario solo incluyeron pacientes sintomáticos (3, 8). Sin embargo, es posible que los casos graves de VSR no lleguen a la atención médica(11). El estudio realizado en Argentina buscó a todos los niños <5 años que fallecieron en el hogar (fuera de cualquier establecimiento de salud) y estimó la tasa de mortalidad comunitaria por VSR (post-mortem) para 2019, encontrando una tasa similar a la tasa de mortalidad hospitalaria por VSR en la misma área(11). Todos estos estudios subestiman la verdadera carga de infecciones por VSR en la población. Para identificar las infecciones por VSR, no solo la enfermedad, se requiere una recolección intensiva de muestras, independientemente de los síntomas. Las infecciones asintomáticas no detectadas pueden tener un papel importante en la transmisión(12), y estas estimaciones son necesarias para comprender la carga completa de la infección por VSR. Pocos estudios de infección por VSR en el hogar han buscado la infección asintomática por este virus en la etapa previa a la pandemia de COVID-19. Entre 2016 y 2018, se realizó un estudio de cohorte prospectivo de hogares rurales y urbanos en Sudáfrica, en el que participaron 232 niños de <5 años, encontrando un 26% de infecciones asintomáticas por VSR e influenza en niños de <5 años(21, 22). En otro estudio comunitario realizado en Kenia durante un brote de VSR, el 42,0% de las infecciones por VSR fueron asintomáticas en todos los grupos de edad, y el 9,1% en lactantes(12). Además, la infección sintomática y asintomática por VSR parece tener una duración diferente de la diseminación viral, 13,5 días en comparación con 7,8 días en episodios asintomáticos. La excreción asintomática y su duración pueden tener una importante implicancia en la transmisibilidad a personas de alto riesgo, como los lactantes. Dado que la pandemia de COVID-19 tuvo un impacto importante en la epidemiología del VSR (14, 15) y ningún estudio comunitario ha evaluado la carga de infecciones sintomáticas y asintomáticas por éste en el Perú y la duración de la excreción en la postpandemia de COVID-19, es importante realizar estudios actuales para determinar la carga real de esta enfermedad.

Justificación del estudio

El Centro de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC Perú) y el Ministerio de Salud reportan que alrededor de 1 400 000 de las infecciones respiratorias agudas atendidas médicaamente ocurren en el Perú durante el año en niños menores de cinco años. Más de 16 000 casos de neumonía ocurren en niños menores de cinco años durante el año. Las pruebas de detección de la infección por VSR en países de ingresos bajos y medianos como Perú no se realizan de forma rutinaria, debido a los costos y la disponibilidad de las pruebas; por lo tanto, el diagnóstico de la infección por VSR suele estar orientado a los síntomas(7). A pesar de algunos estudios, no existen tasas de incidencia recientes que reflejen la carga real de la enfermedad por VSR en el Perú.



Instituto de Investigación Nutricional. INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO SINTOMÁTICA Y ASINTOMÁTICA EN LACTANTES EN UNA COMUNIDAD DE LIMA PERI-URBANA

Casi un tercio de la población peruana vive en Lima, la capital de Perú; es decir, alrededor de 10 millones de habitantes, siendo la ciudad más densamente poblada de Perú, en muchas áreas periurbanas, lo que hace que el distanciamiento sea un desafío. En el mismo contexto, el distrito de San Juan de Lurigancho representa una comunidad también densamente poblada, siendo el distrito más grande de la ciudad de Lima con alrededor de 1 millón de habitantes y una densidad poblacional de 8515,27 hab/km². Está conformado principalmente por un nivel socioeconómico bajo y una población desatendida médica, con aire contaminado, donde pueden concentrarse los casos de VSR. Trabajar dentro de este distrito nos permitirá inscribir a los 130 lactantes propuestos, capturar los casos de VSR y en base a los datos sociodemográficos extrapolar estos hallazgos a otros distritos de Lima con similares características. El Instituto de Investigación Nutricional (IIN) trabaja desde hace varias décadas en el distrito de San Juan de Lurigancho.

Nuestro equipo en el IIN tiene vasta experiencia inscribiendo a niños y sus familias en ensayos clínicos y estudios epidemiológicos en Lima y otras regiones del Perú (3, 4, 17-20, 25-27) con muestreos intensos y altas tasas de aceptación y retención. Además, contamos con capacidad probada de laboratorio para realizar el análisis de las muestras. Hemos demostrado la viabilidad de realizar un seguimiento longitudinal prospectivo con recolección de muestras seriadas para detectar infecciones virales respiratorias en esta zona, donde el IIN es bien conocido y aceptado. Por lo tanto, el equipo de investigación tiene mucha experiencia con las metodologías propuestas y ha tenido una amplia experiencia previa en el campo.

Este estudio de vigilancia domiciliaria con muestras respiratorias dos veces por semana nos proporcionará la incidencia real de la infección por VSR y la duración de la excreción, estimaciones de las que actualmente se carece en el Perú.

Objetivos

1. Determinar la incidencia de infección por VSR (sintomática y asintomática) en lactantes de una comunidad de Lima, Perú, durante el período pico esperado de VSR mediante muestreo nasal y de saliva.

Proponemos inscribir a una cohorte prospectiva de 130 hogares con un lactante de 0 a 3 meses de edad en una comunidad densamente poblada en una zona periurbana de Lima. Todos los lactantes inscritos estarán bajo vigilancia domiciliaria para detectar síntomas respiratorios, así como el uso de cualquier medicamento y el tipo de atención médica proporcionada para cada caso de Infección Respiratoria Aguda (IRA). Las muestras de secreción nasal y saliva se recolectarán dos veces por semana, independientemente de los síntomas, durante el período pico esperado de 5 meses para el VSR. El resultado primario será la tasa de incidencia de VSR calculada con todos los nuevos casos positivos considerando todos los días-niño en riesgo observados durante el período. Se calculará la concordancia entre la detección de muestras nasales y saliva.

2. Determinar la duración de la excreción viral del VSR sintomático y asintomático en infecciones en lactantes.



Instituto de Investigación Nutricional. INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO SINTOMÁTICA Y ASINTOMÁTICA EN LACTANTES EN UNA COMUNIDAD DE LIMA PERI-URBANA

El muestreo frecuente nos permitirá determinar la duración de la excreción viral en muestras nasales y de saliva. Los valores de Ct se utilizarán para evaluar la carga viral en casos sintomáticos y asintomáticos. Esto nos proporcionará nuevas estimaciones de referencia para desarrollar futuros estudios más completos para evaluar la transmisión del VSR.

Metodología

Pregunta:

¿Cuál es la incidencia de infección sintomática y asintomática por Virus Sincicial Respiratorio (VSR) en lactantes peruanos en la comunidad?

Tipo de estudio: cohorte prospectiva (observacional analítico).

Diseño

Se trata de un estudio de cohorte de hogares de la zona periurbana de Lima. Los hogares elegibles serán identificados por un censo casa por casa. Los hogares elegibles serán aquellos con un niño de 0 a 3 meses de edad, cuyos padres estén dispuestos a que su hijo/a participe en el estudio. El período de vigilancia será en los meses de detección de picos de VSR peruanos reportados previamente. Debido a las limitaciones presupuestarias, teniendo en cuenta el número total de muestras recogidas en los participantes del estudio y los costos de análisis, se definió un total de 5 meses como periodo de vigilancia (de mayo a septiembre).

• Procedimientos de Medición y Recolección:

Previa aprobación del estudio por el Comité de Ética, se realizará un censo casa por casa, en el que trabajadores de campo capacitados mapearán el distrito e irán casa por casa para identificar a los potenciales participantes del estudio de una cohorte prospectiva de 130 hogares con un bebé de 0 a 3 meses de edad en una comunidad densamente poblada en una región periurbana de Lima. Seleccionaremos lactantes de 0 a 3 meses de edad porque es más factible inscribir dentro de esta ventana de edad y capturar su primer episodio de VSR. Se realizará coordinaciones con los centros de salud en donde se atienden gestantes y niños recién nacidos para poder identificar en qué zonas hay mayor densidad de niños potencialmente elegibles e incluirlos en el censo.

Todos los bebés inscritos estarán bajo vigilancia domiciliaria de los síntomas por parte de trabajadores de campo capacitados. Obtendremos muestras nasales y de saliva dos veces por semana, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno, durante los cinco meses esperados para el período pico de VSR, de mayo a septiembre. Los factores sociodemográficos relacionados con el lactante se capturarán durante el seguimiento.

- Selección de sujetos: Censo casa por casa para determinar elegibles, niños menores de 3 meses de edad cuyos padres firmen el Consentimiento informado y no se piensen mudar en los próximos 5 meses.
- Recolección de datos:



- Formato de recolección de datos aplicado a cada sujeto al inicio del estudio: Historia médica, factores de nacimiento, inmunizaciones, sociodemográficos, contactos y composición familiar.
- Cuestionario de síntomas, medicamentos que toma el niño y atenciones médicas, dos veces por semana.
- Medición
 - Temperatura axilar del sujeto, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, frecuencia cardiaca
 - Temperatura ambiental, humedad
 - Muestra de hisopado nasal (2 por semana)
 - Muestra de saliva (2 por semana)

Criterios de valoración principales

- Determinar la incidencia de infección por VSR en lactantes según la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). Se define por todos los nuevos casos positivos de VSR en lactantes, considerando todos los días-niño en riesgo observados durante el período. Nuestra hipótesis es que el 25% de las infecciones por VSR incidentes en lactantes a nivel doméstico serán asintomáticas(12, 21, 22).
- Determinar la prevalencia de la infección por VSR en lactantes de la comunidad. Se define por el porcentaje de casos positivos para VSR en la población de estudio durante el período de vigilancia.
- Determinar la incidencia de infecciones asintomáticas y sintomáticas asociadas a la infección por VSR por muestreo nasal y saliva.
 - La incidencia de infección sintomática por VSR se define por todos los nuevos casos positivos en lactantes con al menos un síntoma, incluyendo fiebre (autoinformada por los padres o medida), tos, dificultad para respirar, dolor de garganta, congestión nasal, vómitos o diarrea u oxígeno en sangre por debajo del 93% en cualquier momento durante el episodio de infección dentro de los 14 días anteriores y posteriores a la detección del VSR. También se define como infección respiratoria aguda (IRA), considerando todos los días-niño en riesgo observados durante el período.
 - La incidencia de infección asintomática por VSR se define por todos los nuevos casos positivos en lactantes sin síntomas durante el episodio de infección dentro de los 14 días anteriores y posteriores a la detección del VSR, considerando todos los días-niño en riesgo observados durante el período.
- Determinar la fracción de lactantes con infección sintomática por VSR que buscaron atención médica. Se define por el porcentaje de lactantes con infección sintomática por VSR que buscaron atención médica en cualquier nivel durante el período de vigilancia.
- Determinar los factores asociados con la infección asintomática y sintomática por VSR, como la edad, el sexo, la duración del hacinamiento, la excreción, la carga viral, el VSR del grupo A o B y la lactancia materna. Dentro de los factores se pueden incluir, si se cuenta con fondos adicionales para el análisis: coinfecciones con otros patógenos respiratorios, cambios en el microbioma respiratorio, medición de proteómica e inmunoglobulinas en las muestras colectadas.



Instituto de Investigación Nutricional. INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO SINTOMÁTICA Y ASINTOMÁTICA EN LACTANTES EN UNA COMUNIDAD DE LIMA PERI-URBANA

- Determinar la concordancia y rendimiento de las muestras de saliva y nasales en la detección del VSR en lactantes peruanos.
- Determinar la duración de la excreción viral en muestras nasales y de saliva.

Procedimientos del estudio

- Despues de la inscripción, se aplicará un cuestionario para describir las características de los hogares y de todos los miembros del hogar, los factores sociodemográficos y la historia clínica, los registros de vacunación, los tipos de proveedores de salud habituales y quién supervisa la atención del sujeto del estudio.
- Los trabajadores de campo capacitados realizarán visitas domiciliarias dos veces por semana durante el período pico del VSR (de mayo a septiembre, con una duración de 5 meses) para la vigilancia de los síntomas y la recolección de hisopos nasales y muestras de saliva.
- Se solicitará información sobre todos los síntomas cada día de vigilancia, así como el uso de cualquier medicamento. Asimismo, se obtendrá información sobre el tipo de atención que se presta a cada caso de Infección Respiratoria Aguda (IRA) (centro de salud o farmacia u otro, según sea el caso).
- En cada visita se tomará la frecuencia respiratoria, la saturación de oxígeno y la temperatura. Si es necesario, los casos se remitirán a un médico del estudio para su evaluación. En el caso de encontrar un lactante con síntomas respiratorios severos, por principios éticos y velando por la salud y seguridad del participante, se coordinará con la madre/padre o tutor legal para que sea llevado a un hospital de referencia inmediatamente, tomando las acciones de apoyo que sean necesarias para su referencia.
- Desde el momento de la inscripción en el estudio, el seguimiento se hará hasta el final de éste, el abandono voluntario del estudio o muerte del participante.
- Los datos se registrarán en formularios de campo estandarizados, que luego serán ingresados al sistema informático del IIN, que cuenta con un respaldo de datos en REDCap. Los programas informáticos comprobarán la calidad de los datos. El análisis se realizará utilizando paquetes bioestadísticos STATA.

Población: Lactantes de 0 a 3 meses de edad de una comunidad densamente poblada en zona periurbana de Lima.

Criterios de Inclusión

- Lactantes peruanos de 0 a 3 meses de edad.
- El representante legal del sujeto firma y fecha un formulario de consentimiento informado por escrito (FCI) y cualquier autorización requerida antes del inicio de cualquier procedimiento del estudio.
- Niños cuyos representantes legales pueden y están dispuestos a cumplir con los procedimientos del estudio y estarán disponibles durante el seguimiento.

Criterios de Exclusión

- Plan de mudarse en los próximos 6 meses.



- Alteración que no permita realizar el hisopado nasal frecuente como por ejemplo susceptibilidad a sangrado o alteraciones anatómicas de las fosas nasales.
- Comorbilidad importante que a criterio del investigador puede interferir con los resultados del estudio.

Consideraciones sobre el tamaño de la muestra

Para permitir una estimación del riesgo de 18 casos por cada 100 niños/año durante una temporada de VSR de 5 meses con un 10% de precisión absoluta y un 90% de confianza, se requiere una muestra de 120 lactantes. Considerando una pérdida potencial del 8% en el seguimiento en la población inscrita, el tamaño de la muestra requerida se incrementó a 130 lactantes de 0 a 3 meses de edad. Se toma 8% siendo muy conservadores, dado que tenemos una tasa promedio de pérdida de menos de 10% al año en base a estudios previos y que son solo 5 meses en lugar de tomar una tasa de pérdida de 5 % hemos preferido incrementarla a 8% por tratarse de un rango de edad muy pequeño. En base a esto, esperamos recolectar 5200 hisopos nasales y 5200 muestras de saliva durante el período pico del VSR (de mayo a septiembre, con una duración de 5 meses) (7). Utilizando las tasas de incidencia disponibles, esperamos detectar alrededor de 60 casos positivos en lactantes sintomáticos y 20 casos positivos en lactantes asintomáticos.

Muestras y análisis de laboratorio

Los hisopos nasales (NS) y muestras de saliva (SL) serán recolectados dos veces por semana por trabajadores de campo capacitados del estudio y colocados en el medio de transporte viral (VTM). Todas las muestras serán transportadas diariamente con packs de hielo al laboratorio clínico del estudio, y posteriormente a los laboratorios centrales del IIN, donde se prepararán las alícuotas y se almacenarán a -80°C, hasta la preparación de pools y posterior análisis. Para evitar cambios en el manejo normal de la enfermedad y los procedimientos de atención de los lactantes que participan en el estudio, y debido a las limitaciones presupuestarias, todas las muestras se analizarán una vez finalizado el período de vigilancia. Para ahorrar costos, las muestras se analizarán en pools (26). Se prepararán pools combinando 200 µl de 6 muestras consecutivas de NS y saliva (26, 28). La extracción de ARN de los pools preparados se realizará utilizando el KingFisher DUO Prime con el kit de aislamiento de ácidos nucleicos virales/patógenos MagMAX™, siguiendo las instrucciones del fabricante. Para la extracción del ARN se utilizará un volumen de 200 µl de los pools preparados para obtener un volumen final de 50 µl de ARN eluido. En el sistema de PCR en tiempo real QuantStudio™ 5 se llevará a cabo una RT-PCR en tiempo real desarrollada para la identificación simultánea de RSVA y RSVB utilizando los ensayos dúplex US-CDC RSV(29, 30) y el kit AgPath-ID™ One-Step RT-PCR. Las muestras de los pools positivos se analizarán individualmente siguiendo los procedimientos de extracción y RT-PCR en tiempo real para los grupos descritos anteriormente. Todas las muestras y alícuotas se almacenarán para realizar pruebas adicionales a -80°C.

Los resultados de estas pruebas no se sabrán sino hasta el final del estudio. Las muestras serán guardadas hasta por 15 años o hasta que se agoten, en el Instituto de Investigación Nutricional y en los laboratorios de la Universidad de Vanderbilt porque se puede requerir buscar otros gérmenes relacionados con enfermedades respiratorias o hacer nuevos análisis relacionados al Virus Sincicial Respiratorio.



Se pedirá un consentimiento para el uso futuro de muestras sobrantes, luego del análisis principal del estudio. Estos análisis futuros en los sobrantes de muestras de los sujetos del estudio, después de completar las pruebas relacionadas al proyecto podrían incluir entre otros:

- Profundizar la investigación, mantener, mejorar, desarrollar o validar pruebas de laboratorio sobre el Virus Sincicial Respiratorio.
- Profundizar la investigación, mantener, mejorar, desarrollar o validar pruebas de laboratorio para identificar otros microorganismos y sus patrones de resistencia, que causan enfermedades respiratorias, así como la evaluación del papel del microbioma respiratorio y el secuenciamiento genético de estos microorganismos.
- Profundizar la investigación mantener, mejorar, desarrollar o validar pruebas de laboratorio sobre inmunoglobulinas u otras proteínas (que se encuentran en las muestras de saliva).

Consideraciones éticas

El presente estudio se realizará tomando en cuenta los principios éticos establecidos en la declaración de Helsinki, las Pautas CIOMS y las normas locales e internacionales. Este estudio obtendrá las aprobaciones del Comité Institucional de Ética en Investigación del Instituto de Investigación Nutricional y de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, antes de que comiencen las actividades. Se coordinará con los dirigentes comunales para explicar el estudio que se realizará en su comunidad. Se pedirá a la madre/padre o tutor legal de los participantes que firmen un formulario de consentimiento informado. Todos los identificadores personales se mantendrán confidenciales. Para proteger la información sensible de los sujetos, los datos del estudio (cuestionarios, muestras) se analizarán y almacenarán utilizando identificadores codificados generados para el proyecto. Los resultados generales se informarán a los padres que deseen ser contactados, una vez que se complete el análisis.

1. Valor

Este estudio generará conocimiento nuevo que conducirá a mejorar la salud o bienestar de los infantes peruanos en la comunidad dado que las infecciones por VSR (Virus Sincicial Respiratorio) son una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños pequeños, especialmente lactantes y en países de ingresos bajos y medianos; sin embargo, faltan estimaciones recientes. Las pruebas de detección de la infección por VSR en países de ingresos bajos y medianos como Perú no se realizan de forma rutinaria debido a los costos y la disponibilidad, por lo que las muestras de saliva son una potencial alternativa de bajo costo con una alta concordancia para la detección de diversos patógenos respiratorios, que podría ser de utilidad en nuestro medio. Ningún estudio comunitario ha evaluado la carga de infecciones sintomáticas y asintomáticas por VSR y la duración de la excreción en la postpandemia de COVID-19 en el Perú, por lo que es importante realizar estudios actuales para determinar la carga real de esta enfermedad y con este conocimiento poder mejorar el manejo y posible prevención de la infección por VSR en niños.



2. Validez Científica

a. Interna

El protocolo cuenta con una metodología válida, un objetivo claro con prácticas aceptadas y el equipo de investigación ha demostrado que es realizable en estudios previos. Se ha diseñado de acuerdo con los más altos estándares científicos. La conceptualización del estudio, el cálculo del tamaño muestral y el poder del estudio se han calculado según metodología válida y aun teniendo limitaciones como el seguimiento de los sujetos por 5 meses y la cantidad de sujetos por temas presupuestales. El conocimiento que genere el resultado de esta investigación será de suma importancia y la data servirá para entender mejor la carga de enfermedad por el VSR.

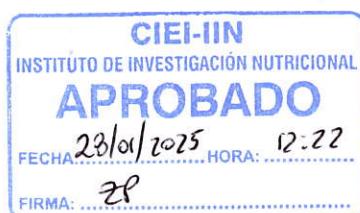
b. Externa

El estudio es generalizable a poblaciones similares, más no a cualquier población dado que el ideal sería con una muestra probabilística aleatoria, que es costosa y muy difícil de realizar en estudios en comunidad con un rango de edad tan pequeño. Más bien estamos empleando una muestra por conveniencia, que es una limitación del estudio; sin embargo, se tomará todas las variables sociodemográficas para que, ajustando estas variables, se pueda proporcionar una estimación que brinde una base extrapolable a otras poblaciones de similares características.

3. Selección equitativa de los sujetos de investigación

Se realizará un muestreo no probabilístico por conveniencia. Personal de campo debidamente capacitado identificará, mediante un censo rápido, hogares con niños entre 0 y 3 meses de edad, en el distrito de San Juan de Lurigancho, Lima, Perú, que serán invitados a participar en el proyecto. Se ha determinado ese rango de edad para asegurar la factibilidad de enrolar a los 130 participantes, con el objetivo ideal de captar a los lactantes lo más temprano posible y poder capturar las infecciones por VSR tempranas en los lactantes. Por hogar se incluirá un niño índice dentro del grupo de edad para la cohorte en el momento de la firma del consentimiento informado. Se les ofrecerá a todos la posibilidad de participar.

En el estudio se enrolará un total de aproximadamente 130 sujetos. Se continuarán las actividades de censo hasta que se haya alcanzado el total de participantes. El único criterio de exclusión será que las familias tengan planes de mudarse fuera del área del estudio. Desde el momento del enrolamiento en el estudio, el seguimiento continuará hasta el final del estudio, el retiro voluntario del estudio, pérdida de seguimiento o la muerte del sujeto. Se usarán los ambientes del Consultorio IIN-Sede San Carlos, donde se contará con un



Instituto de Investigación Nutricional. INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO SINTOMÁTICA Y ASINTOMÁTICA EN LACTANTES EN UNA COMUNIDAD DE LIMA PERI-URBANA

espacio para el personal de campo, Consultorio Médico para las atenciones de los participantes en el estudio y laboratorio para procesar las muestras inicialmente, las que luego serán enviadas a los Laboratorios del IIN en La Molina para ser congeladas a -20 o -70°C según el tipo de muestra, como se detalla en la sección de Laboratorio.

Los sujetos se beneficiarán con atenciones médicas gratuitas mientras dure su participación en el estudio.

4. Proporción favorable de Riesgo-Beneficio

Solamente existe un riesgo mínimo por participar en este estudio:

- La toma de las muestras de hisopado nasal puede causar leves molestias y, en muy raros casos, un pequeño sangrado. Estas molestias pasan solas y no requieren de tratamiento.
- Existe el riesgo potencial de pérdida de la confidencialidad, para esto se tomarán las siguientes medidas:
 - Todos los identificadores personales se mantendrán confidenciales.
 - Para proteger la información sensible de los sujetos, los datos del estudio (cuestionarios, muestras) se analizarán y almacenarán utilizando identificadores codificados generados para el proyecto.
 - Las muestras se rotularán usando códigos.
 - Se usará el sistema REDCap para el ingreso de la información, sistema que cumple con los estándares más altos de seguridad.

Todos los sujetos que participen en el estudio tendrán el beneficio de poder ser atendidos por cualquier problema de salud en el consultorio de nuestra sede por un médico, sin costo alguno mientras dure el estudio. Los beneficios generados para la sociedad por la obtención de los resultados de este estudio son muy importantes con un mínimo riesgo por la participación de los sujetos.

No se realizará ningún pago por participar en el estudio. Las visitas serán a nivel domiciliario, lo que no implica gastos en transporte para los sujetos.

5. Evaluación Independiente

Los Investigadores no tienen conflicto de interés. El estudio se realiza con financiamiento de MSD, EUA. El investigador principal declara que el estudio financia parte de su sueldo. El fondo de MSD Investigator Initiated Studies Program (MISP #102694) es un fondo de investigador independiente, por lo que MSD no interviene en ninguna parte del diseño, desarrollo, ejecución y análisis del estudio.

Se ha elaborado un presupuesto y habrá transparencia en el uso de recursos.



Instituto de Investigación Nutricional. INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO SINTOMÁTICA Y ASINTOMÁTICA EN LACTANTES EN UNA COMUNIDAD DE LIMA PERI-URBANA

El protocolo pasará por los Comités de Ética en Investigación del Instituto de Investigación Nutricional y de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

6. Consentimiento Informado

Se garantizará el consentimiento informado de los participantes, asegurando la adecuada provisión de información del estudio y la comprensión de los objetivos, riesgos y beneficios del estudio. Se garantiza y aclara que la participación es voluntaria, libre, no forzada, con la posibilidad de dejar de participar en cualquier momento sin necesidad de explicar las razones. Se protegerá la confidencialidad y privacidad de los datos recogidos, utilizando códigos de identificación y almacenando la información en un lugar seguro. Se minimizarán los riesgos y se maximizarán los beneficios para los participantes. Se respetará la autonomía y dignidad de los participantes en todo momento. A todos los que lo soliciten se les ofrecerá ser contactados para proporcionarles los resultados, una vez que se haya realizado el análisis de la investigación, en reconocimiento a su contribución a la investigación clínica. El bienestar del sujeto se vigilará cuidadosamente a lo largo de su participación. Ver Hoja de Información y Consentimiento Informado.

Se pedirá un consentimiento para el uso futuro de muestras sobrantes, luego del análisis principal del estudio. Estos análisis futuros en los sobrantes de muestras de los sujetos del estudio, después de completar las pruebas relacionadas al proyecto podrían incluir entre otros:

- Profundizar la investigación, mantener, mejorar, desarrollar o validar pruebas de laboratorio sobre el Virus Sincicial Respiratorio.
- Profundizar la investigación, mantener, mejorar, desarrollar o validar pruebas de laboratorio para identificar otros microorganismos y sus patrones de resistencia, que causan enfermedades respiratorias, así como la evaluación del papel del microbioma respiratorio y el secuenciamiento genético de estos microorganismos.
- Profundizar la investigación mantener, mejorar, desarrollar o validar pruebas de laboratorio sobre inmunoglobulinas u otras proteínas (que se encuentran en las muestras de saliva).

Ver Hoja de Información y Consentimiento Informado para uso de muestras futuras.

Plan de análisis estadístico

Para este estudio de cohorte, realizaremos el análisis mediante la detección de infecciones por VSR. Para las estimaciones de prevalencia del período, utilizaremos todas las infecciones detectadas en cualquier momento durante el período de estudio, independientemente de los síntomas. Las tasas de incidencia del VSR se calcularán teniendo en cuenta todas las personas-día observadas en riesgo durante el período de vigilancia. Las muestras positivas para VSR identificadas en el momento de la inscripción se incluirán en las estimaciones de prevalencia; sin embargo, no se tendrán en cuenta para el cálculo de la incidencia. Las tasas de incidencia estimadas se estratificarán por edad, sexo, tamaño del hogar y casos sintomáticos y asintomáticos



confirmados por laboratorio. Para la comparación de las variables categóricas, se utilizará prueba de chi² o exacta de Fisher y se usarán tablas de frecuencia. Para las variables cuantitativas se usará la prueba de t de Student o U de Mann-Whitney. Se usará un nivel de significancia estadística de $p<0.05$. Para el análisis de los modelos crudos se incluirán todas las variables medidas y se seleccionarán aquellas con un valor de $p\leq0.20$ además de variables de importancia como sexo, edad o lactancia materna para los modelos ajustados. Se utilizarán métodos de regresión de Cox o Poisson para identificar los factores asociados con las infecciones sintomáticas o asintomáticas por VSR. Un valor p de ≤0.05 se considerará estadísticamente significativo. Se utilizarán modelos de riesgos proporcionales de Cox o Poisson para identificar los factores que influyen en la duración de la excreción viral. El análisis se realizará utilizando paquetes bioestadísticos STATA o RStudio.

Variables

Variable dependiente:

- **Episodio de infección por VSR:** 1 o más muestras positivas para VSR, después de 1 muestra negativa en el momento del enrolamiento y después de 2 muestras negativas consecutivas durante el período de vigilancia, mediante la reacción en cadena de la polimerasa multiplex en tiempo real (RT-PCR).
- **Infección respiratoria aguda (IRA) sintomática por VSR:** IRA se define como presencia de tos y/o secreción nasal con fiebre (según percepción materna o la temperatura axilar > 38.0 °C) en cualquier momento durante el episodio de infección dentro de los 7 días anteriores y posteriores a la detección del VSR, también se define como infección respiratoria aguda (IRA).
- **Infección asintomática:** Ausencia de alguno de los síntomas dentro de los 7 días previos y posteriores a la detección del VSR.
- **Incidencia de Infección VSR:** Se calculará tomando todas las infecciones por VSR (según definición) en el tiempo en riesgo de todos los sujetos bajo seguimiento. El tiempo en riesgo se calcula tomando el tiempo total de seguimiento menos los días con infección VSR.

Variables Independientes:

Variable	Definición	Tipo	Escala de medición	Unidad de medida	Indicador
Tipo de muestra	Condición orgánica de donde proviene la muestra: nasal/saliva	Cualitativa dicotómica	Nominal	0=nasal 1=saliva	Tipo de muestra
Sexo	Condición orgánica: masculino/femenino	Cualitativa dicotómica	Nominal	0=masculino 1=femenino	Número de sujetos de sexo masculino /femenino



Instituto de Investigación Nutricional. INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO SINTOMÁTICA Y ASINTOMÁTICA EN LACTANTES EN UNA COMUNIDAD DE LIMA PERI-URBANA

Variable	Definición	Tipo	Escala de medición	Unidad de medida	Indicador
Peso al nacer	Peso del niño al nacer	Cuantitativa discreta	Numérica	Gramos	Peso al nacer
Talla al nacer	Condición del sujeto al nacimiento: talla	Cuantitativa discreta	Numérica	Centímetros	Talla al nacer
Edad gestacional	Condición del sujeto al nacimiento: EG	Cuantitativa discreta	Numérica	Semanas de gestación	Edad gestacional
Requerimiento de oxígeno al nacer	Condición de soporte con oxígeno al nacer	Cualitativa dicotómica	Nominal	0=No requirió 1=Sí requirió	Número de sujetos que requirieron oxígeno al nacer
Uso de UCI al nacer	Condición de uso de UCI al nacer	Cualitativa dicotómica	Nominal	0=No requirió 1=Sí requirió	Número de sujetos usó de UCI al nacer
Uso de corticoides al nacer	Condición de soporte con corticoides al nacer	Cualitativa dicotómica	Nominal	0=No requirió 1=Sí requirió	Número de sujetos que requirieron corticoides al nacer
Antecedentes Familiares					
Asma	Condición de antecedente de la familia del sujeto: ASMA	Cualitativa dicotómica	Nominal	0=No 1=Sí	Número de sujetos tienen antecedente familiar de ASMA corticoides al nacer
Atopía	Condición de antecedente de la familia del sujeto: ATOPÍA	Cualitativa dicotómica	Nominal	0=No 1=Sí	Número de sujetos tienen antecedente familiar de ATOPÍA al nacer
Tuberculosis	Condición de antecedente de la familia del sujeto: TBC	Cualitativa dicotómica	Nominal	0=No 1=Sí	Número de sujetos tienen antecedente familiar de

Instituto de Investigación Nutricional. INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS SINICIAL RESPIRATORIO SINTOMÁTICA Y ASINTOMÁTICA EN LACTANTES EN UNA COMUNIDAD DE LIMA PERI-URBANA

Variable	Definición	Tipo	Escala de medición	Unidad de medida	Indicador
					TBC al nacer
Anomalías congénitas	Condición de nacimiento: anomalía congénita	Cualitativa dicotómica	Nominal	0=No 1=Sí	Número de sujetos tienen anomalía congénita al nacer
Vacunas recibidas	Vacunas que recibe y recibió el niño	Cualitativa	Nominal	Adimensional	Tipos de vacunas que recibe el sujeto
Comorbilidades					
Anemia	Condición médica definida por medición de hemoglobina capilar <12mg/dl	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1=Sí	Número de sujetos tienen anemia
Desnutrición crónica	Condición médica definida por medición de talla para edad<2 DS	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1=Sí	Número de sujetos tienen desnutrición crónica
Desnutrición aguda	Condición médica definida por medición de peso para talla para<2 DS	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1=Sí	Número de sujetos tienen desnutrición aguda
Enfermedad diarreica aguda o crónica	Condición médica definida por deposiciones líquidas y/o vómitos en 24h	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1=Sí	Número de sujetos tienen diarrea
Sociodemográficas					
Nivel socioeconómico					
Hacinamiento	Condición de la vivienda que indica que hay 3 o más miembros del hogar por cada habitación	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1=Sí	Número de sujetos que viven en hacinamiento



Instituto de Investigación Nutricional. INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO SINTOMÁTICA Y ASINTOMÁTICA EN LACTANTES EN UNA COMUNIDAD DE LIMA PERI-URBANA

Variable	Definición	Tipo	Escala de medición	Unidad de medida	Indicador
Cantidad de niños en el hogar	Condición de la conformación del hogar : cantidad de niños menores de 14 años	Cuantitativa discreta	Numérica	cantidad	Número de niños que viven en el hogar
Acceso a agua, luz, desagüe	Condición de la vivienda	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1=Sí	Número de sujetos que viven hogares con acceso a luz, agua desagüe
Cantidad de contactos	Cantidad de miembros del hogar o fuera con las que el niño tiene contacto en 24h	Cuantitativa discreta	Numérica	Cantidad	Número de contactos que tiene el niño
Factores ambientales					
Temperatura	Cantidad de calor medida en la vivienda	Cuantitativa discreta	Numérica	Grados centígrados	Temperatura en la vivienda
Humedad	Humedad medida en la vivienda	Cuantitativa discreta	Numérica	Porcentaje de humedad	Porcentaje de humedad en la vivienda
Síntomas					
Tos	Síntoma temporal caracterizado por una acción involuntaria y explosiva que ayuda a limpiar la laringe, la tráquea y las vías respiratorias superiores de moco, irritantes y sustancias extrañas	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1=Sí	Número de sujetos que presentan tos
Fiebre	Fenómeno patológico que se manifiesta por elevación de la	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1=Sí	Número de sujetos que presentan fiebre



Instituto de Investigación Nutricional. INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO SINTOMÁTICA Y ASINTOMÁTICA EN LACTANTES EN UNA COMUNIDAD DE LIMA PERI-URBANA

Variable	Definición	Tipo	Escala de medición	Unidad de medida	Indicador
	temperatura normal del cuerpo (axilar>37°C)				
Secreción Nasal	La secreción nasal es el resultado de la producción excesiva de moco nasal	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1=Sí	Número de sujetos que presentan secreción nasal
Sibilantes	Sonido agudo y silbante que puede producirse al respirar cuando las vías respiratorias de los pulmones se estrechan o bloquean	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1=Sí	Número de sujetos que presentan sibilantes
Roncantes	Son ruidos que parecen ronquidos. Ocurren cuando el aire queda obstruido por exceso de mucosidad o el flujo de aire se vuelve áspero a través de las grandes vías respiratorias	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1=Sí	Número de sujetos que presentan roncantes
Frecuencia respiratoria aumentada	Aumento de la frecuencia respiratoria normal en el sujeto > a 50 respiraciones por minuto	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1=Sí	Número de sujetos que presentan FR aumentada
Saturación de oxígeno	Es un parámetro vital para definir el contenido en oxígeno de la sangre. Se mide con un oxímetro de pulso.	Cuantitativa	Numérica discreta	Porcentaje de oxígeno	Saturación de oxígeno
Uso de los servicios de salud					



Instituto de Investigación Nutricional. INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO SINTOMÁTICA Y ASINTOMÁTICA EN LACTANTES EN UNA COMUNIDAD DE LIMA PERI-URBANA

Variable	Definición	Tipo	Escala de medición	Unidad de medida	Indicador
Farmacia	Uso de la Farmacia como servicio de salud para buscar tratar síntomas o problema médico del niño.	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1=Sí	Número de sujetos que hacen uso de la farmacia para atender un problema de salud.
Atención primaria de salud	Uso de un centro médico de atención primaria como servicio de salud para buscar tratar síntomas o problema médico del niño.	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1=Sí	Número de sujetos que hacen uso de un centro de atención primaria para atender un problema de salud.
Atención por emergencia	Uso de un servicio de emergencia para buscar tratar síntomas o problema médico del niño.	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1=Sí	Número de sujetos que hacen uso de un servicio de emergencia para atender un problema de salud.
Hospitalización	Hospitalización o internamiento en un centro de salud para tratar síntomas o problema médico del niño.	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1=Sí	Número de sujetos que se hospitalizan para atender un problema de salud.
Uso de medicamentos					
Automedicación	Uso de medicamentos sin prescripción médica para tratar síntomas o un	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1=Sí	Número de sujetos son automedidos.

Instituto de Investigación Nutricional. INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO SINTOMÁTICA Y ASINTOMÁTICA EN LACTANTES EN UNA COMUNIDAD DE LIMA PERI-URBANA

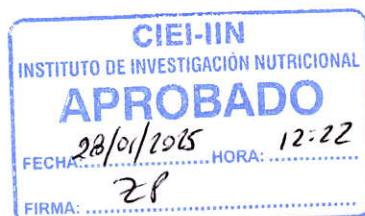
Variable	Definición	Tipo	Escala de medición	Unidad de medida	Indicador
	problema de salud del niño.				
Recetado por farmacéutico	Uso de medicamentos por indicación del farmacéutico para tratar síntomas o un problema de salud del niño.	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1=Sí	Número de sujetos que reciben medicamentos indicados por el farmacéutico
Recetado por médico	Uso de medicamentos por prescripción médica para tratar síntomas o un problema de salud del niño.	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1=Sí	Número de sujetos que reciben medicamentos indicados por el médico.

Possibles desafíos

Hemos establecido la factibilidad de reclutamiento y seguimiento de niños y adultos en un estudio previo realizado en San Juan de Lurigancho, Lima, Perú (17). Tenemos experiencia previa en el campo realizando estudios de cohortes similares que han implicado muestreos intensos como los descritos(4, 17-20, 25-27, 31). Sin embargo, es posible que la tasa de aceptación sea menor a la esperada, ya que el VSR no es reconocido como un problema importante de salud pública, como lo fue el COVID-19. En este caso, ampliaremos el área de estudio, aumentando el censo para identificar más familias interesadas en participar en el estudio. Es posible que el muestreo intenso pueda conducir a la deserción de los participantes; sin embargo, en nuestra experiencia, menos del 10% de los participantes abandonan el estudio antes de que finalice. En comparación con los hisopos nasofaríngeos, la recolección de muestras nasales y de saliva es menos invasiva e incómoda. Por lo tanto, creemos que la retención de estudio será alta, al igual que nuestros estudios anteriores que emplearon métodos de muestreo más incómodos.

Limitaciones

Una posible limitación es el sesgo de recuerdo introducido durante la recopilación de datos. Para evitar el sesgo de recuerdo, algunos estudios han propuesto visitas más frecuentes; sin embargo, utilizaremos visitas domiciliarias dos veces por semana, considerando que las visitas más continuas pueden ser demasiado invasivas y podrían generar el efecto Hawthorne debido a la exposición frecuente de nuestro personal de estudio.



Instituto de Investigación Nutricional. INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO SINTOMÁTICA Y ASINTOMÁTICA EN LACTANTES EN UNA COMUNIDAD DE LIMA PERI-URBANA

Este estudio tiene la limitación que por temas presupuestales no realizará el seguimiento durante todo el año, solamente durante 5 meses (período pico esperado de infección por VSR). Es probable que la incidencia, al ser un periodo pico, esté sobreestimada; sin embargo, nos proporciona una importante aproximación de la real carga de enfermedad por VSR en este periodo.

Recursos

El estudio ha sido aprobado y será financiado por MSD, EUA, Investigator Initiated Studies Program (MISP #102694).



Referencias Bibliográficas:

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. 2022;399(10340):2047-64.
2. Ochoa TJ, Bautista R, Dávila C, Salazar JA, Bazán C, Guerra O, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations in pre-mature infants in Lima, Peru. Am J Trop Med Hyg. 2014;91(5):1029-34.
3. Wu A, Budge PJ, Williams J, Griffin MR, Edwards KM, Johnson M, et al. Incidence and Risk Factors for Respiratory Syncytial Virus and Human Metapneumovirus Infections among Children in the Remote Highlands of Peru. PLoS One. 2015;10(6):e0130233.
4. Grijalva CG, Griffin MR, Edwards KM, Williams JV, Gil AI, Verastegui H, et al. Cohort profile: The study of respiratory pathogens in Andean children. Int J Epidemiol. 2014;43(4):1021-30.
5. Zhang S, Sammon PM, King I, Andrade AL, Toscano CM, Araujo SN, et al. Cost of management of severe pneumonia in young children: systematic analysis. J Glob Health. 2016;6(1):010408.
6. Wittenauer R, Pecenka C, Baral R. Cost of childhood RSV management and cost-effectiveness of RSV interventions: a systematic review from a low- and middle-income country perspective. BMC Med. 2023;21(1):121.
7. Ramírez-Soto MC, Ortega-Cáceres G, Garay-Uribe J. Characteristics of Respiratory Syncytial Virus versus Influenza Infection in Hospitalized Patients of Peru: A Retrospective Observational Study. Trop Med Infect Dis. 2022;7(10).
8. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. N Engl J Med. 2009;360(6):588-98.
9. 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. Lancet Respir Med. 2023;11(4):341-53.
10. Hetrich MK, Oliva J, Wanionek K, Knoll MD, Lamore M, Esteban I, et al. Epidemiology of Human Parainfluenza Virus Type 3 and Respiratory Syncytial Virus Infections in the Time of Coronavirus Disease 2019: Findings From a Household Cohort in Maryland. Clin Infect Dis. 2023;76(8):1349-57.
11. Caballero MT, Bianchi AM, Grigaites SD, De la Iglesia Niveyro PX, Nuño A, Valle S, et al. Community Mortality Due to Respiratory Syncytial Virus in Argentina: Population-based Surveillance Study. Clin Infect Dis. 2021;73(Suppl_3):S210-s7.
12. Munywoki PK, Koech DC, Agoti CN, Bett A, Cane PA, Medley GF, et al. Frequent Asymptomatic Respiratory Syncytial Virus Infections During an Epidemic in a Rural Kenyan Household Cohort. J Infect Dis. 2015;212(11):1711-8.
13. Walsh EE, Peterson DR, Kalkanoglu AE, Lee FE, Falsey AR. Viral shedding and immune responses to respiratory syncytial virus infection in older adults. J Infect Dis. 2013;207(9):1424-32.
14. Principi N, Autore G, Ramundo G, Esposito S. Epidemiology of Respiratory Infections during the COVID-19 Pandemic. Viruses. 2023;15(5).
15. Chuang YC, Lin KP, Wang LA, Yeh TK, Liu PY. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Respiratory Syncytial Virus Infection: A Narrative Review. Infect Drug Resist. 2023;16:661-75.
16. Syed YY. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Subunit Vaccine: First Approval of a Maternal Vaccine to Protect Infants. Paediatr Drugs. 2023;25(6):729-34.
17. Lanata CF, Gil AI, Ecker L, Cornejo R, Rios S, Ochoa M, et al. SARS-CoV-2 infections in households in a peri-urban community of Lima, Peru: A prospective cohort study. Influenza Other Respir Viruses. 2022;16(3):386-94.



Instituto de Investigación Nutricional. INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO SINTOMÁTICA Y ASINTOMÁTICA EN LACTANTES EN UNA COMUNIDAD DE LIMA PERI-URBANA

18. Howard LM, Johnson M, Williams JV, Zhu Y, Gil AI, Edwards KM, et al. Respiratory Viral Detections During Symptomatic and Asymptomatic Periods in Young Andean Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(10):1074-80.
19. Cherry CB, Griffin MR, Edwards KM, Williams JV, Gil AI, Verastegui H, et al. Spatial and Temporal Spread of Acute Viral Respiratory Infections in Young Children Living in High-altitude Rural Communities: A Prospective Household-based Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(10):1057-61.
20. Budge PJ, Griffin MR, Edwards KM, Williams JV, Verastegui H, Hartinger SM, et al. A household-based study of acute viral respiratory illnesses in Andean children. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(5):443-7.
21. Cohen C, McMorrow ML, Martinson NA, Kahn K, Treurnicht FK, Moyes J, et al. Cohort profile: A Prospective Household cohort study of Influenza, Respiratory syncytial virus and other respiratory pathogens community burden and Transmission dynamics in South Africa, 2016-2018. *Influenza Other Respir Viruses.* 2021;15(6):789-803.
22. Cohen C, Kleynhans J, Moyes J, McMorrow ML, Treurnicht FK, Hellfersce O, et al. Incidence and transmission of respiratory syncytial virus in urban and rural South Africa, 2017-2018. *Nat Commun.* 2024;15(1):116.
23. Hall CB, Geiman JM, Biggar R, Kotok DI, Hogan PM, Douglas GR, Jr. Respiratory syncytial virus infections within families. *N Engl J Med.* 1976;294(8):414-9.
24. Laxton CS, Peno C, Hahn AM, Allicock OM, Perniciaro S, Wyllie AL. The potential of saliva as an accessible and sensitive sample type for the detection of respiratory pathogens and host immunity. *Lancet Microbe.* 2023;4(10):e837-e50.
25. Grijalva CG, Griffin MR, Edwards KM, Johnson M, Gil AI, Verástegui H, et al. Concordance between RT-PCR-based detection of respiratory viruses from nasal swabs collected for viral testing and nasopharyngeal swabs collected for bacterial testing. *J Clin Virol.* 2014;60(3):309-12.
26. Ochoa M PB, Flores O, Gil AI, Ecker L, Cornejo R, Howard LM, Grijalva CG, Lanata CF.. Pooling of respiratory samples for the detection of SARS-CoV-2: A validation and cost study in a cohort in Lima, Peru. . *Journal of Virological Methods Manuscript VIRMET-S-22-00406.* 2023.
27. Budge PJ, Griffin MR, Edwards KM, Williams JV, Verastegui H, Hartinger SM, et al. Impact of home environment interventions on the risk of influenza-associated ARI in Andean children: observations from a prospective household-based cohort study. *PLoS One.* 2014;9(3):e91247.
28. Abdalhamid B, Bilder CR, McCutchen EL, Hinrichs SH, Koepsell SA, Iwen PC. Assessment of Specimen Pooling to Conserve SARS CoV-2 Testing Resources. *medRxiv.* 2020.
29. Wang L, Piedra PA, Avadhanula V, Durigon EL, Machablishvili A, López MR, et al. Duplex real-time RT-PCR assay for detection and subgroup-specific identification of human respiratory syncytial virus. *J Virol Methods.* 2019;271:113676.
30. Suwa R, Kume Y, Kawase M, Chishiki M, Ono T, Norito S, et al. Practical Validation of United States Centers for Disease Control and Prevention Assays for the Detection of Human Respiratory Syncytial Virus in Pediatric Inpatients in Japan. *Pathogens.* 2022;11(7).
31. Grijalva CG, Goeyvaerts N, Verastegui H, Edwards KM, Gil AI, Lanata CF, et al. A household-based study of contact networks relevant for the spread of infectious diseases in the highlands of Peru. *PLoS One.* 2015;10(3):e0118457.

