

Caracterización molecular y diversidad genética del VRS-A y VRS-B durante la estrategia de inmunización con nirsevimab en Chile, 2025

Molecular characterization and genetic diversity of RSV-A and RSV-B during the nirsevimab immunization strategy in Chile, 2025.

Alejandra Acevedo¹, Paulo Covarrubias¹, Marcelo Rojas¹, Andrés Castillo¹, Nicolás Díaz¹, Patricia Bustos¹ y Rodrigo A. Fasce¹

¹Instituto de Salud Pública, Chile.

Declaración de conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés

Este estudio ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia, Tecnología, Conocimiento e Innovación (MinCiencia) a través de un convenio de transferencia con el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). Resolución de exención n° 00082/2025.

Recibido: 12 de febrero de 2026 / Aceptado: 8 de junio de 2026

Resumen

Introducción: Desde 2024, Chile incorporó el anticuerpo monoclonal nirsevimab en el Programa Nacional de Inmunización para recién nacidos. Este anticuerpo actúa contra la proteína pre-fusión del virus respiratorio sincicial (VRS) que se sabe, hasta el momento, altamente conservada. **Objetivo:** Caracterizar la diversidad genética del VRS circulante en Chile durante el año 2025. **Métodos:** Este estudio observacional y multicéntrico caracterizó la diversidad genética del VRS mediante análisis de secuenciación (NGS) para la clasificación de subgrupos, linajes y búsqueda de mutaciones asociadas a resistencia durante 2025, que corresponde al segundo año de la administración de nirsevimab a la población objetivo. **Resultados:** Hasta la semana epidemiológica (SE) 37, se estudiaron 1.342 muestras de niños bajo 5 años. El subgrupo A predominó en 927 (69%) de los casos; 13 linajes detectados para VRS-A y 6 linajes para VRS-B. De las 234 muestras con análisis genómico hasta la SE 32, 43 (18%) presentaron mutaciones en la proteína F, todas en VRS-B; la combinación I206M/Q209R/S211N se detectó en 40 (17%) de ellas. **Discusión:** No se encontró asociación con una posible resistencia o menor susceptibilidad a nirsevimab, aunque la presión selectiva podría favorecer mutaciones futuras que requieren vigilancia genómica permanente.

Palabras claves: virus respiratorio sincicial; VRS; nirsevimab; vigilancia genética; mutación de genes.

Abstract

Introduction: Chile has incorporated the monoclonal antibody nirsevimab into its National Immunization Program for newborns since 2024. This antibody specifically targets the pre-fusion protein of the respiratory syncytial virus (RSV), which is currently recognized as highly conserved. **Aim:** To characterize the genetic diversity of circulating RSV in Chile during the year 2025. **Methods:** This observational, multicenter study characterized the genetic diversity of RSV using next-generation sequencing (NGS) to classify subgroups and lineages and to identify mutations linked to resistance in 2025, the second year of nirsevimab administration to the target population. **Results:** 1,342 samples from children under 5 years of age were analyzed up to epidemiological week (EW) 37. Subgroup A was predominant in 927 (69%) of the cases; 13 lineages were detected for RSV-A and 6 for RSV-B. Of the 234 samples that underwent genomic analysis up to EW 32, 43 (18%) had mutations in the F protein, all of which were RSV-B; the I206M/Q209R/S211N combination was detected in 40 (17%) of them. **Discussion:** No association was found with potential resistance or reduced susceptibility to nirsevimab; however, selective pressure may foster future mutations that require ongoing genomic surveillance.

Keywords: respiratory syncytial virus; RSV; nirsevimab; genetic surveillance; gene mutation.

Correspondencia a:

Alejandra Acevedo
aacevedo@ispch.cl

Introducción

El virus respiratorio sincial (VRS) es una de las principales causas de infección respiratoria baja en niños bajo un año de edad. En Chile, presenta una circulación estacional entre mayo y septiembre^{1,2}. El VRS se clasifica genéticamente en dos subgrupos VRS-A y VRS-B, capaces de circular simultáneamente alternando la prevalencia, tanto del subgrupo como de sus linajes³.

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína F pre-fusión de VRS⁴, impidiendo que el virus ingrese a la célula blanco del epitelio respiratorio y se replique. Se ha descrito que en el epítipo “sitio Ø (zero)” de la proteína F del subgrupo VRS-B pueden presentarse mutaciones asociadas a resistencia (N208D) o a una reducción parcial de susceptibilidad como I64M/K65R^{5,6}.

La administración universal de nirsevimab para la población de recién nacidos lactantes menores de seis meses, y otros casos específicos², realizada a través del Programa Nacional de Inmunizaciones, podría ejercer una presión selectiva sobre VRS.

El objetivo del estudio fue caracterizar la diversidad genética del VRS circulante en Chile durante el año 2025, mediante la identificación de subgrupos, linajes y variantes con mutaciones en la proteína F, potencialmente asociadas a resistencia o disminución de susceptibilidad al anticuerpo monoclonal nirsevimab.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, transversal, multicéntrico, en 29 hospitales de la red de vigilancia de VRS del Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile, distribuidos en todas las regiones del país, entre mayo y diciembre de 2025. Se analizaron muestras respiratorias de pacientes bajo los 5 años con VRS confirmado por reacción de polimerasa en cadena con transcriptasa reversa (RT-PCR). Se incluyeron pacientes bajo un año de edad, con antecedentes de administración de nirsevimab en el grupo inmunizados y pacientes bajo los 5 años sin antecedentes de administración del monoclonal en el grupo no inmunizados. Se excluyeron pacientes mayores de 5 años, casos con resultado negativo para VRS y aquellos con estado de inmunización desconocido. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Oriente. Debido a que el estudio utilizó muestras y datos provenientes de la vigilancia (Decreto Supremo 7 sobre Reglamento de la Notificación de Enfermedades Transmisibles de Declaración Obligatoria y su Vigilancia, 2019), anonimizados y analizados de forma agrupada, el Comité de Ética otorgó dispensa de consentimiento informado.

La detección de VRS se realizó mediante RT-PCR en tiempo real utilizando el protocolo de los CDC⁷ en termociclador 7500 (Applied Biosystems) y extraído con equipo easyMAGTM (bioMérieux). Las muestras con umbral de ciclo (*cycle threshold* o Ct) < 27 fueron seleccionadas para secuenciación de genoma completo siguiendo el protocolo del Centro Colaborador OMS de Melbourne. Las bibliotecas fueron preparadas con DNA Prep Kit (IlluminaTM) y secuenciadas en plataforma MiSeqTM en un protocolo de lectura de extremos pareados (*paired-end* o PE) con un *kit* de 300 ciclos. El ensamblaje y generación

de consensos se realizó con REVICA. La identificación de subgrupos se realizó mediante el módulo RSVsurver de la base de datos GISAID (<https://rsvsurver.bii.a-star.edu.sg>), mientras que para la asignación de linajes se utilizó Nextclade (<https://clades.nextstrain.org/>). La clasificación taxonómica se realizó de acuerdo con lo descrito por Goya y cols.⁸ Sólo se incluyeron secuencias con cobertura > 80% del genoma y proteína F. Para el análisis estadístico, los resultados se describieron con medias o medianas y variables de dispersión para variables continuas y mediante frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas. Las prevalencias para los subgrupos de VRS se reportaron junto con los intervalos de confianza de 95%. Para evaluar diferencias entre grupos se utilizó χ^2 o Fisher en caso de frecuencias bajas. Se utilizó el software R-Studio v3.6 y Microsoft Excel 365.

Resultados

Los datos corresponden a análisis preliminares de muestras obtenidas entre las SE 13 y 37, con un máximo de muestras entre la SE 30-35. La representatividad territorial fue heterogénea con mayor aporte de muestras desde las regiones Metropolitana, Valparaíso, Biobío, Maule y Coquimbo.

El VRS-A fue el subgrupo predominante con 927 de las 1.342 muestras positivas (69%), las que se distribuyeron en 13 linajes diferentes, mientras que VRS-B presentó seis linajes circulantes.

De las 234 muestras secuenciadas hasta la SE 32, en 191 (82%) no se detectaron mutaciones en la proteína F asociadas a una potencial resistencia. Las mutaciones identificadas se observaron exclusivamente en VRS-B y correspondieron principalmente a la combinación I206M/Q209R/S211N en 41 muestras (17%). La combinación I206M/S211N se detectó en dos muestras (0,8%) y T67N/I206M/Q209R/S211N en una muestra (0,4%). No se observaron diferencias significativas entre linajes circulantes y el antecedente de administración de nirsevimab.

Discusión

Durante la temporada 2025 se observó circulación de ambos subgrupos de VRS, con predominio de VRS-A, en el contexto del segundo año de inmunización universal con nirsevimab en recién nacidos y lactantes chilenos durante la temporada de circulación viral.

Las mutaciones I206M/Q209R/S211N fueron detectadas exclusivamente en VRS-B y ya han sido descritas previamente en la literatura especializada^{5,9}. Hasta el momento, estas sustituciones no se han asociado a fenómenos de resistencia o a una reducción significativa de susceptibilidad a nirsevimab. En las secuencias analizadas de VRS-A no se identificaron mutaciones potencialmente asociadas a resistencia.

Estos hallazgos concuerdan con reportes internacionales que muestran una baja frecuencia de variantes asociadas a la resistencia a nirsevimab, a pesar del incremento en el uso de anticuerpos monoclonales¹⁰. Sin embargo, determinadas mutaciones en el sitio Ø de la proteína F (como N208D o I64M/K65R) han demostrado experimentalmente reducir la susceptibilidad al anticuerpo^{6,9}.

En Chile, los resultados preliminares de la estrategia con nirsevimab

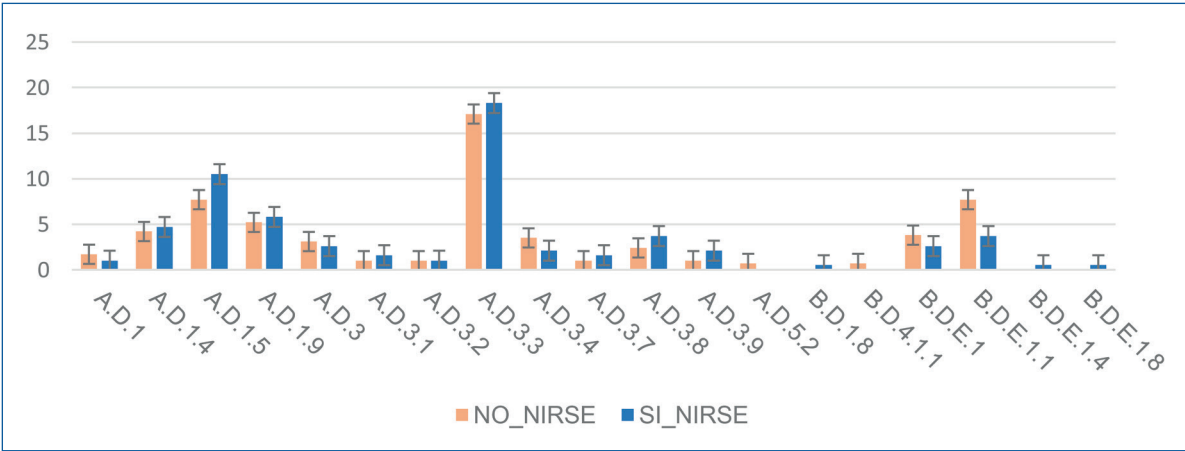


Figura 1. Detección de linajes de VRS-A y VRS-B según el uso de nirsevimab en Chile.

Región	I206M, Q209R, S211N	T67N, I206M, Q209R, S211N	I206M, S211N	Sin mutaciones	Total por región
Arica y Parinacota	0	0	0	28 (100)	28 (100)
Tarapacá	1 (20)	0	0	4 (80)	5 (100)
Antofagasta	0	0	0	0	0
Atacama	1 (50)	1 (50)	0	0	2 (100)
Coquimbo	12 (63)	0	0	7 (37)	19 (100)
Valparaíso	3 (8)	0	1 (3)	31 (91)	35 (100)
Metropolitana	0	0	1 (3)	32 (97)	33 (100)
Del Libertador B. O'Higgins	2 (18)	0	0	9 (82)	11 (100)
Maule	14 (50)	0	0	14 (50)	28 (100)
Ñuble	0	0	0	5 (100)	5 (100)
Biobío	1 (3)	0	0	35 (97)	36 (100)
Araucanía	3 (19)	0	0	13 (81)	16 (100)
Los Ríos	2 (50)	0	0	2 (50)	4 (100)
Los Lagos	1 (12)	0	0	7 (88)	8 (100)
Aysén	0	0	0	4 (100)	4 (100)
Magallanes	0	0	0	0	0
Total, país	40 (17,09)	1 (0,42)	2 (0,85)	191 (81,62)	234 (100)

muestran una reducción de las hospitalizaciones y de los cuadros graves asociados a VRS en la población infantil¹¹. Para sostener este beneficio clínico a largo plazo, resulta fundamental mantener una vigilancia genómica activa que permita detectar oportunamente variantes moleculares emergentes.

Entre las limitaciones del estudio destacan el carácter preliminar de los resultados, la representatividad territorial heterogénea y el diseño descriptivo, lo que no permite establecer relaciones causales

entre la administración de nirsevimab y la aparición de mutaciones virales.

En conclusión, no se detectaron mutaciones asociadas a la resistencia a nirsevimab en VRS-A, mientras que en VRS-B se identificaron sustituciones previamente descritas, sin evidencia actual de impacto en la susceptibilidad viral. Estos hallazgos respaldan la efectividad inicial de la estrategia de inmunización y refuerzan la necesidad de mantener una vigilancia genómica continua del VRS en Chile.

Referencias bibliográficas

1. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower acute respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet* 2017; 390: 946-58. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30938-8.
2. Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Vacunación (CAVEI). Recomendación sobre incorporación de un anticuerpo monoclonal para inmunización pasiva contra el VRS. *Rev Chil Infectol* 2023; 40: 657. doi: 10.4067/s0716-10182023000600657
3. Langedijk AC, Harding ER, Konya B, Vrancken B, Lebbink RJ, Evers A, et al. A systematic review on global RSV genetic data: Identification of knowledge gaps. *Rev Med Virol* 2022; 32: e2284. doi: 10.1002/rmv.2284
4. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants. *N Engl J Med* 2023; 389: 2425-35. doi: 10.1056/NEJMoa2309189
5. Fourati S, Reslan A, Bourret J, Casalegno JS, Rahou Y, Chollet L, et al. Genotypic and phenotypic characterisation of respiratory syncytial virus after nirsevimab breakthrough infections: a large, multicentre, observational, real-world study. *Lancet Infect Dis* 2025; 25: 301-11. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00570-X
6. Ahani B, Tuffy KM, Aksyuk AA, Wilkins D, Abram ME, Dagan R, et al. Molecular and phenotypic characteristics of RSV infections in infants during two nirsevimab randomized clinical trials. *Nat Commun* 2023; 14: 4347. doi: 10.1038/s41467-023-40057-8
7. Wang L, Piedra PA, Avadhanula V, Durigon EL, Machabishvili A, Lopez 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. doi: 10.1016/j.viromet.2019.113676.
8. Goya S, Ruis C, Neher RA, Meijer A, Aziz A, Hinrichs AS, et al. Standardized phylogenetic classification of human respiratory syncytial virus below the subgroup level. *Emerg Infect Dis* 2024; 30: 1631-41. doi: 10.3201/eid3008.240209
9. Piñana M, González-Sánchez A, Andrés C, Vila J, Creus-Costa A, Prats-Méndez I, et al. Genomic evolution of human respiratory syncytial virus during a decade (2013–2023): bridging the path to monoclonal antibody surveillance. *J Infect* 2024; 88: 106153. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106153
10. Xu H, Aparicio C, Wats A, Araujo BL, Pitzer VE, Warren JL, et al. Estimated effectiveness of nirsevimab against respiratory syncytial virus. *JAMA Netw Open* 2025; 8: e250380. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.0380
11. Torres JP, Sauré D, Goic M, Thraves C, Pacheco J, Burgos J, et al. Effectiveness and impact of nirsevimab in Chile during the first season of a national immunisation strategy against RSV (NIRSE-CL): a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis* 2025; 25: 1189-98. doi: 10.1016/S1473-3099(25)00233-6