



ARTÍCULO ESPECIAL

# Nirsevimab para la prevención de la enfermedad por virus respiratorio sincitial en niños. Posicionamiento de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica



Laura Francisco<sup>a</sup>, Marta Cruz-Cañete<sup>b</sup>, Carlos Pérez<sup>c</sup>, José Antonio Couceiro<sup>d</sup>, Enrique Otheo<sup>e</sup>, Cristian Launes<sup>f</sup>, Carlos Rodrigo<sup>g</sup>, Ana Belén Jiménez<sup>h</sup>, Marta Llorente<sup>i</sup>, Abián Montesdeoca<sup>j</sup>, José Rumbao<sup>k</sup>, Cristina Calvo<sup>l</sup>, Susana Frago<sup>m</sup> y Alfredo Tagarro<sup>n,\*</sup>

<sup>a</sup> Centro de Salud San Fermin, Gerencia Asistencial de Atención Primaria, Dirección Asistencial Centro, Madrid, Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Pediatría, Hospital de Montilla, Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, Córdoba, España

<sup>c</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España, Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica

<sup>d</sup> Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, Pontevedra, España

<sup>e</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España, Universidad de Alcalá, Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica

<sup>f</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu (HSJD), Barcelona, España; Universidad de Barcelona, Barcelona, España; Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Barcelona, España; CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España, Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona, Barcelona, España, Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica

<sup>g</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, Facultad de Medicina-Unidad Docente Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica

<sup>h</sup> Servicio de Pediatría, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España, Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica

<sup>i</sup> Servicio de Pediatría, Hospital de Arganda, Madrid, España, Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica

<sup>j</sup> Pediatra de Atención Primaria, CS de Guanarteme, Las Palmas de Gran Canaria, España, Miembro del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP)

<sup>k</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Reina Sofía, Córdoba

<sup>l</sup> Servicio de Pediatría, Enfermedades Infecciosas y Tropicales Pediátricas, Hospital Universitario La Paz, Fundación IdiPaz, CIBERINFEC ISCIII, Madrid, España, Universidad Autónoma de Madrid, Red de Investigación Traslacional en Infectología Pediátrica (RITIP), Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica

Disponible en Internet el 20 de septiembre de 2023

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [alfredotagarro@gmail.com](mailto:alfredotagarro@gmail.com) (A. Tagarro).

<sup>m</sup> Representante de Familias de Pacientes, Miembro de la Asociación de Padres de Niños Prematuros (APREM), Madrid, España  
<sup>n</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Infanta Sofía, Fundación para la Investigación Biomédica e Innovación Hospital Universitario Infanta Sofía y Hospital del Henares (FIIB HUIS HHEN), Instituto de Investigación 12 de Octubre (imas12), Madrid, España, Universidad Europea de Madrid, Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica

Recibido el 2 de julio de 2023; aceptado el 7 de septiembre de 2023  
Disponible en Internet el 20 de septiembre de 2023

## PALABRAS CLAVE

Virus respiratorio sincitial;  
Nirsevimab;  
Bronquiolitis;  
Prevención;  
Anticuerpo monoclonal

## Resumen:

**Introducción:** Recientemente se ha aprobado en Europa y en España el uso de nirsevimab, un anticuerpo monoclonal (AcM) para la prevención de la enfermedad por virus respiratorio sincitial (VRS).

**Objetivos:** Facilitar unas recomendaciones para la administración de nirsevimab para la prevención de la enfermedad por VRS.

**Métodos:** Para la elaboración de estas recomendaciones, se decidió realizar una revisión crítica de la literatura, utilizando la metodología Delphi y la metodología GRADE. Se definió un grupo de expertos. Se realizaron tres rondas para definir las preguntas, manifestarse a favor o en contra, graduar la recomendación, y definir el acuerdo o el desacuerdo con las conclusiones.

**Resultados:** En la población general de recién nacidos, se recomienda administrar rutinariamente nirsevimab para reducir la enfermedad y la hospitalización por bronquiolitis y enfermedad de vías bajas por VRS. Se recomienda administrar nirsevimab a todos los lactantes que nazcan en la estación de alta incidencia de VRS y aquellos que cuando esta comience, tengan menos de seis meses de edad. En los pacientes prematuros de 29 a 35 semanas de edad gestacional, en los lactantes con cardiopatía hemodinámicamente significativa y lactantes con enfermedad pulmonar crónica se recomienda rutinariamente administrar nirsevimab para reducir la enfermedad y la hospitalización por bronquiolitis y enfermedad de vías bajas por VRS. En los pacientes con indicación actual de palivizumab, se recomienda sustituir palivizumab por nirsevimab para reducir la carga de enfermedad de bronquiolitis.

**Conclusiones:** Se recomienda administrar rutinariamente nirsevimab a todos los recién nacidos menores de seis meses nacidos en la estación de VRS o que tengan menos de seis meses cuando entran en la estación invernal, para reducir la carga de enfermedad y la hospitalización por bronquiolitis.

© 2023 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Respiratory syncytial virus;  
Nirsevimab;  
Bronchiolitis;  
Prevention;  
Monoclonal antibody

## Nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in children: Statement of the Spanish Society of Paediatric Infectious Disease (SEIP)

### Abstract

**Introduction:** Nirsevimab, a monoclonal antibody for the prevention of disease caused by respiratory syncytial virus (RSV), has recently been approved for use in Europe and Spain.

**Objectives:** To provide recommendations for the administration of nirsevimab for prevention of RSV disease.

**Methods:** The approach chosen to develop these recommendations involved a critical review of the literature and the use of the Delphi and GRADE methods. An expert group was formed. The group engaged in three rounds to define the questions, express support or opposition, grade recommendations and establish the agreement or disagreement with the conclusions.

**Results:** In the general neonatal population, routine administration of nirsevimab is recommended to reduce the frequency of illness and hospitalisation for bronchiolitis and RSV lower respiratory tract infection. Nirsevimab is recommended for all infants born in high-incidence RSV season and infants aged less than 6 months at the season onset. In infants born preterm between 29 and 35 weeks of gestation, with haemodynamically significant heart disease or with chronic lung disease, routine administration of nirsevimab is recommended to reduce the incidence of disease and hospitalisation due to bronchiolitis and RSV lower respiratory tract infection. In patients in whom palivizumab is currently indicated, its substitution by nirsevimab is recommended to reduce the burden of bronchiolitis.

**Conclusions:** Routine administration of nirsevimab to all infants aged less than 6 months born during the RSV season or aged less than 6 months at the start of the winter season is recommended to reduce the burden of disease and the frequency of hospitalization due to bronchiolitis. © 2023 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El virus respiratorio sincitial (VRS) es una de las principales causas de enfermedad respiratoria en niños de todo el mundo y la principal causa de hospitalización por infecciones respiratorias de vías bajas (IRVB), incluyendo bronquiolitis y neumonía. Es una de las principales causas de mortalidad general en lactantes y niños, especialmente prematuros. La mayoría de los niños se habrán infectado por el VRS antes de los dos años y hasta 14% precisarán atención médica durante el primer año de vida<sup>1</sup>. La incidencia de hospitalización asociada a VRS en Europa se encuentra en torno a 1,8%<sup>1,2</sup>. Se calcula que 3,2 millones de niños requieren tratamiento hospitalario por infección por VRS cada año<sup>1</sup>. El VRS causa en todo el mundo una de cada 28 muertes entre los lactantes de 28 días a seis meses de edad, y tres de cada cuatro ingresos sucede en lactantes previamente sanos<sup>3</sup>. Dado que la mayoría de las muertes por VRS se producen en la comunidad en países de renta baja que pueden pasar desapercibidas en la vigilancia hospitalaria, la situación real puede ser aún peor<sup>4,5</sup>. El VRS se ha relacionado con sibilancias recurrentes a largo plazo, función pulmonar reducida y un aumento de la utilización de recursos sanitarios<sup>6</sup>.

Las estrategias eficaces de prevención del VRS son por tanto esenciales para abordar este importante problema de salud pública<sup>3,7–13</sup>. Los programas de inmunización contra el VRS pueden reducir sustancialmente la incidencia de este virus<sup>3</sup>.

Hasta hace poco, la única herramienta preventiva comercializada era un anticuerpo monoclonal (AcM) frente al VRS, el palivizumab, que se administra mensualmente a los pacientes con indicación: prematuros y lactantes con enfermedades crónicas, generalmente cardiopatías hemodinámicamente significativas y enfermedad respiratoria crónica<sup>14,15</sup>. Recientemente se ha aprobado en Europa y en España el uso de nirsevimab, un AcM para la prevención del VRS en lactantes menores de un año, y se han publicado varios ensayos clínicos mostrando los resultados de su administración en prematuros de 29 a 35 semanas, en lactantes prematuros tardíos y a término<sup>16–19</sup>. También existen otras herramientas en fases avanzadas, como la vacuna para embarazadas frente a la proteína pre-Fusión, que recientemente ha demostrado eficacia en reducir el riesgo de hospitalización por infección respiratoria baja en los primeros 180 días de vida, el clesrovimab y otras vacunas en diferentes fases de investigación<sup>6,20</sup>.

Teniendo en cuenta estas novedades preventivas y su potencial relevancia, la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) ha juzgado relevante realizar un posicionamiento oficial en relación con las recomendaciones para la prevención de la enfermedad por VRS con nirsevimab, a través del Grupo de Trabajo (GT) de Infecciones Respiratorias.

## Objetivo

Facilitar unas recomendaciones para la administración de nirsevimab para la prevención de la enfermedad por VRS en la población pediátrica, basadas en la evidencia científica disponible hasta el momento, que sea válida en nuestro medio.

## Metodología

Para la elaboración de estas recomendaciones, se decidió realizar una revisión crítica de la literatura, utilizando la metodología Delphi y la metodología GRADE.

Basándonos en los estudios científicos de mayor calidad (ensayos clínicos y metanálisis) publicados en los últimos cinco años, se definieron una serie de preguntas.

Se identificó el problema como «emitir unas recomendaciones para el uso de nirsevimab en niños». Se definió un grupo de expertos consistente en el GT de Infecciones Respiratorias de la SEIP. Los miembros con conflicto de interés tuvieron voz en el proceso, pero no voto.

Como expertos externos, se invitó a un miembro del Comité Asesor de la AEP, a un experto en gestión, y a una representante de los pacientes, con objeto de incluir las preferencias de las familias de los pacientes. El hecho de que la bronquiolitis sea una enfermedad aguda influye en que no haya asociaciones de pacientes específicas de esta enfermedad, por lo que se incluyó una representante de las familias de los pacientes prematuros.

Se identificó a tres facilitadores: el coordinador, la secretaria y un miembro del GT de Infecciones Respiratorias de la SEIP, para la tarea de generar los cuestionarios, definir las rondas de preguntas y estructurar la información. Los facilitadores realizaron una revisión de la literatura en Cochrane, Embase y PubMed de artículos publicados en los últimos cinco años, y enfocada a las variables de interés, centrándose fundamentalmente en los estudios de mayor calidad. Dicha calidad se evaluó en función del diseño: metanálisis y ensayos clínicos, alta; observacionales, baja, y se matizó según factores que aumentarían o disminuirían la calidad de los estudios. Se buscaron específicamente ensayos clínicos y metanálisis. Se facilitaron al resto del grupo los estudios de mayor calidad junto a un resumen de los principales hallazgos. Se resumieron los hallazgos en un documento que se repartió a todos los expertos. Se graduó la evidencia en «alta, moderada, baja y muy baja» en función de las limitaciones, inconsistencias y de si la evidencia era directa o indirecta.

El panel definió las variables de importancia a través de preguntas. Se realizó una primera ronda, para elaborar las posibles preguntas y las variables más importantes.

Se formularon preguntas a partir de estas variables siguiendo la metodología PICO (*population-intervention-comparison-outcome*). Los miembros del GT e invitados puntuaron la relevancia de las variables de 1 a 9.

Aquellas variables que superaron el 6 se definieron como «muy importantes (puntuación de 6)» o «claves (puntuación de 7 a 9)» y pasaron a la evaluación por parte del panel.

Se realizó una segunda ronda entre todos los miembros del GT para definir mediante su opinión con respecto a la cuestión formulada como una afirmación (a favor/en contra), y graduarla (fuerte/débil) en función del grado de confianza en que el beneficio y las ventajas superasen al riesgo o las desventajas. Se recomendó reservar la recomendación fuerte para afirmaciones con apoyo de metanálisis (no únicamente ensayos clínicos) y sin evidencias de riesgos o costes significativos. Por ejemplo, una evidencia positiva obtenida a partir de ensayos clínicos, pero con un coste alto y efectos adversos frecuentes y graves, o dudas con respecto a aspectos económicos y con respecto a las preferencias de los pacientes, de implementación u otros, debería proporcionar una recomendación débil, mientras que una evidencia positiva apoyada por metanálisis, frente a pocos efectos adversos, bajo coste y fácil implementación debería proporcionar una recomendación fuerte<sup>21</sup>.

Se realizó una tercera ronda con una escala tipo Likert de 1 a 5 para definir el acuerdo o el desacuerdo con las conclusiones derivadas de la segunda ronda<sup>22</sup>.

Al menos 70% del panel debió estar de acuerdo en la recomendación para que esta se enunciara como tal. Se considera que el hecho de que 70% de los expertos estén «de acuerdo» o «muy de acuerdo» con el ítem es razonable; 70% de respuestas «en desacuerdo» o «completamente en desacuerdo» son suficientes para eliminar el ítem, mientras que el resto debe ser revalorado en la siguiente ronda.

Se realizó una reunión telemática para terminar de discutir y definir los puntos más relevantes. Se emitieron recomendaciones (a favor/en contra). Cada una de las recomendaciones se graduó (fuerte/débil). Se redactaron unas recomendaciones finales teniendo en cuenta la calidad de la información, el riesgo de sesgo, el balance riesgo/beneficio, los aspectos económicos y otros aspectos que surgieron durante la discusión.

## Resultados

**Recomendación 1: En la población general de nacidos a término y prematuros tardíos, se recomienda administrar rutinariamente nirsevimab para reducir la hospitalización por bronquiolitis y enfermedad de vías bajas por VRS (a favor, recomendación débil).**

### Justificación:

El nirsevimab ha demostrado disminuir la hospitalización por VRS en niños prematuros tardíos y a término, con un alto grado de evidencia. No se han descrito efectos secundarios significativos relacionados con la administración de nirsevimab<sup>17,18</sup>.

La recomendación es débil porque no hay aún ensayos adicionales que reproduzcan los hallazgos de los ensayos dirigidos por las farmacéuticas ni por tanto metanálisis que incluyan otros ensayos. Otros puntos de incertidumbre se encuentran fundamentalmente en relación con la imple-

mentación, el coste, la aceptación por parte de las familias, la seguridad poscomercialización a gran escala, o la evolución del virus hacia potenciales resistencias.

**Recomendación 2: En la población de recién nacidos a término y prematuros tardíos, se recomienda administrar rutinariamente nirsevimab para reducir la incidencia de bronquiolitis y enfermedad de vías bajas por VRS (a favor, recomendación débil).**

### Justificación:

El nirsevimab ha demostrado disminuir la infección médicamente atendida por VRS en niños prematuros tardíos y a término. No se han descrito efectos secundarios significativos relacionados con la administración de nirsevimab<sup>17,18</sup>.

La recomendación es débil porque no hay aún ensayos adicionales que reproduzcan los hallazgos de los ensayos dirigidos por las farmacéuticas ni por tanto metanálisis que incluyan otros ensayos. Otros puntos de incertidumbre se encuentran fundamentalmente en relación con la implementación, el coste, la aceptación por parte de las familias, la seguridad poscomercialización a gran escala, o la evolución del virus hacia potenciales resistencias.

**Recomendación 3: Se recomienda administrar nirsevimab a todos los lactantes que nazcan en la estación de alta incidencia de VRS y aquellos que cuando esta comience, tengan menos de seis meses (a favor, recomendación fuerte).**

### Justificación:

Como se ha descrito previamente, el nirsevimab disminuyó en los ensayos clínicos la infección médicamente atendida y la hospitalización, así como la enfermedad crítica (78%; IC 95%, 49-91). Los lactantes menores de seis meses son los más vulnerables y los que precisan más a menudo hospitalización y cuidados intensivos, por lo que se estima que el balance riesgo beneficio será mayor en este grupo de edad, y por lo tanto el panel se muestra a favor de la administración específicamente en este grupo de edad como una recomendación fuerte<sup>1,6,16-18,23,24</sup>.

**Recomendación 4: En los pacientes prematuros de 29 a 35 semanas de edad gestacional, en los lactantes con cardiopatía hemodinámicamente significativa y lactantes con enfermedad pulmonar crónica se recomienda rutinariamente nirsevimab para reducir la hospitalización por bronquiolitis y enfermedad de vías bajas por VRS (a favor, recomendación fuerte).**

### Justificación:

El nirsevimab ha demostrado disminuir las hospitalizaciones por VRS en la población mencionada, que es de alto riesgo. No se han descrito efectos secundarios significativos relacionados con la administración de nirsevimab<sup>16,19</sup>. Esta población es especialmente vulnerable, y precisa más a menudo hospitalización y cuidados intensivos, por lo que se estima que el balance riesgo beneficio será mayor en este grupo de edad, y por lo tanto el panel se muestra a favor de la administración específicamente en este grupo de edad como una recomendación fuerte.

**Recomendación 5: En los pacientes prematuros de 29 a 35 semanas de edad gestacional, en los lactantes con cardiopatía hemodinámicamente significativa y lactantes con enfermedad pulmonar crónica, se recomienda administrar rutinariamente nirsevimab para reducir la incidencia de bronquiolitis y enfermedad de vías bajas por VRS (a favor, recomendación fuerte).**

El nirsevimab ha demostrado disminuir las hospitalizaciones por VRS en la población mencionada, que es de alto riesgo. No se han descrito efectos secundarios significativos relacionados con la administración de nirsevimab<sup>16,19</sup>.

Esta población es especialmente vulnerable, y precisa más a menudo hospitalización y cuidados intensivos, por lo que se estima que el balance riesgo beneficio será mayor en este grupo de edad, y por lo tanto el panel se muestra a favor de la administración específicamente en este grupo de edad como una recomendación fuerte.

**Recomendación 6: En los pacientes con indicación actual de palivizumab, se recomienda sustituir palivizumab por nirsevimab para reducir la carga de enfermedad de bronquiolitis (a favor, recomendación débil).**

**Justificación:**

En lactantes con indicación de palivizumab (prematuros entre 29 y 35 semanas y pacientes con enfermedad congénita cardíaca y pulmonar crónica), el nirsevimab es eficaz y no ha demostrado tener más efectos adversos que el palivizumab (confianza alta)<sup>25</sup>. La incidencia de enfermedad médicamente atendida fue similar (nirsevimab, 0,6% vs. palivizumab, 1,0%), aunque en el ensayo clínico comparando la seguridad de uno frente a otro no se reportó el valor p ni el riesgo. En un reciente metanálisis, se refleja que la reducción de enfermedad por VRS por 1000 participantes es mayor con nirsevimab que con palivizumab: nirsevimab: -123 (IC 95% -138 a -100); palivizumab: -108 (IC 95%, -127 a -82) casos de enfermedad por 1000 participantes, así como la reducción de hospitalizaciones por 1000 participantes: nirsevimab: -54 (IC 95%, -64 a -38); palivizumab: -39 (IC 95%, -48 a -28)<sup>8</sup>.

**Recomendación 7: Los lactantes en su primera estación del VRS, incluidos aquellos que tengan entre seis meses y un año cuando comience la estación (y no lo hayan recibido previamente), pueden recibir nirsevimab, pero no se emite una recomendación explícita.**

**Justificación:**

El nirsevimab ha demostrado disminuir la enfermedad y la hospitalización por VRS en niños prematuros tardíos y a término, inmunizados durante el primer año de vida<sup>17,18</sup>. Aunque la mayoría del panel se mostró de acuerdo, no se alcanzó el umbral de 70% acordado para reflejar el consenso. No hubo miembros del panel en desacuerdo, sino que > 30% no se mostró en acuerdo ni en desacuerdo.

## Discusión

Estas recomendaciones apoyan la inmunización universal frente al VRS en recién nacidos a término y prematuros de 29 a 35 semanas para reducir tanto la hospitalización como la infección de vías bajas médicamente atendidas, con una herramienta que actualmente está disponible, el nirsevimab. En un primer análisis del estudio MELODY (ensayo clínico aleatorizado que compara nirsevimab frente placebo en prematuros tardíos y a término) se demostró disminución de la enfermedad por VRS médicamente atendida a los 150 días en 74,5% (IC 95%, 49-87), pero no se alcanzó significación estadística en la reducción de la hospitalización<sup>17</sup>. Sin embargo, cuando el ensayo se amplió hasta 3.000 participantes, sí se alcanzó dicha significación estadística<sup>18</sup>. Se redujo la hospitalización en 76% (IC 95%, 49-89) y los ingre-

sos «graves» (oxigenoterapia y/o sueroterapia) en 78,6% (IC 95%: 48,8 – 91). Aunque en el momento de la redacción de este artículo aún no está publicado en una revista con revisión por pares, el ensayo clínico HARMONIE, presentado en mayo de 2023 en la 41ª Reunión Anual de la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas (ESPID), parece abundar en estos beneficios. El ensayo, realizado durante la temporada de VRS 2022-2023, en condiciones similares a las que se usaría nirsevimab en la práctica real, incluyó 8.058 lactantes de hasta 12 meses de edad (4.037 recibieron nirsevimab y 4.021 cuidados estándar), y muestra un beneficio similar al referido en los ensayos publicados con un número de pacientes necesario para inmunizar (NNI) de 82 para evitar una hospitalización y de 285 para evitar una hospitalización con cuadro grave.

El grupo recomienda especialmente que la administración se realice en los niños que nazcan o tengan menos de seis meses durante la temporada de VRS, y en los grupos de alto riesgo (prematuros de 29 a 35 semanas de edad gestacional, en los lactantes con cardiopatía hemodinámicamente significativa y lactantes con enfermedad pulmonar crónica).

Para matizar estas recomendaciones, y en especial el hecho de que algunas de las recomendaciones sean débiles a pesar de que existen ensayos clínicos bien diseñados y aleatorizados con resultados positivos, hay que señalar que existen algunos puntos de incertidumbre. En primer lugar, no hay aún ensayos adicionales que reproduzcan los hallazgos de los ensayos dirigidos por las farmacéuticas ni por tanto metanálisis que incluyan otros ensayos. Otros puntos de incertidumbre se encuentran fundamentalmente en relación con la implementación, el coste, la aceptación por parte de las familias, la seguridad poscomercialización a gran escala, o la evolución del virus hacia potenciales resistencias. Aunque los estudios y la experiencia con palivizumab sugieren que la probabilidad de resistencias es baja<sup>26</sup>, la experiencia del escape de VIH y COVID-19 frente a los mAbs sugiere precaución. También hay algo de incertidumbre en cuanto a la efectividad y eficiencia del fármaco en poblaciones donde no ha sido bien estudiado, como en lugares de renta media y baja. Actualmente disponemos de recomendaciones e instrucciones oficiales respecto a cómo abordar la implementación de este monoclonal en España: se han publicado recientemente las Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a VRS para la temporada 2023-2024 por parte del Ministerio de Sanidad (GT utilización de nirsevimab frente a infección por VRS de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, julio 2023). Se trata de un documento elaborado por un GT específicamente formado por la Ponencia para la ocasión, en el cual han participado, además de la propia Ponencia, profesionales con experiencia en pediatría e infectología infantil, microbiología, neonatología y enfermería pediátrica. Se realiza una evaluación con recomendaciones específicas, por orden de prioridad, y solo para esta temporada 2023-2024, en los siguientes grupos de población: 1) Población infantil con alto riesgo de enfermedad grave por VRS; y 2) Menores de seis meses al inicio o durante la temporada de VRS), a pesar de no disponer de información suficiente para cubrir todos los criterios de evaluación establecidos para fundamentar modificaciones en el programa de inmunización de España, como es el caso de los

estudios de coste-efectividad. La Sociedad Española de Neonatología también ha emitido un comunicado en el que se recomienda el uso de nirsevimab en todos los recién nacidos y lactantes de menos de seis meses al inicio de la estación VRS, así como mantenerla en una segunda estación en aquellos lactantes con displasia broncopulmonar o situaciones especiales de riesgo de desarrollar una enfermedad grave por VRS, aun siendo mayores de seis meses<sup>27</sup>.

Por otra parte, hay que tener en cuenta la próxima aprobación de competidores, como la vacuna en embarazadas frente a la proteína pre-fusión<sup>20</sup>, que podría funcionar mejor en el mundo real en algunos sistemas sanitarios. Hay que prestar atención a posibles ensayos *head to head* y a la implementación de ambas estrategias para valorar cuál funcionará mejor en el mundo real en función de las características del lugar donde se implementen. El *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) de Reino Unido recomienda cualquiera de las dos opciones, siempre que sea universal<sup>28</sup>. Finalmente, es previsible la aprobación de nuevos candidatos como el clesrovimab los próximos años. Todos estos puntos, junto con la ausencia de metanálisis, han llevado a recomendación débil en lugar de fuerte en algunas de las preguntas.

A pesar de que las recomendaciones 1 y 2 son a favor débiles, la recomendación número 3 es a favor fuerte porque se centra no sólo en la indicación sino en el momento de la indicación. El panel se mostró unánime en que el momento óptimo para proteger a los lactantes es en los primeros seis meses de vida, pero tener de seis a 12 meses no es excluyente. Aunque en los ensayos, el nirsevimab protegió mejor a los lactantes de mayor peso y edad, los menores son los que mayor riesgo de enfermedad grave tienen, por lo que los lactantes que tengan seis meses o menos durante la estación VRS parecen los más indicados para recibir la inmunización. Aun así, la epidemiología del VRS puede variar, como nos ha enseñado la pandemia COVID-19, por lo que la estación VRS puede no ser fácil de identificar a priori.

En los pacientes prematuros de 29 a 35 semanas de edad gestacional, en los lactantes con cardiopatía hemodinámicamente significativa y lactantes con enfermedad pulmonar crónica, el nirsevimab demostró reducir la enfermedad médicamente atendida en 70% (IC 95% 52,3- 81,2),  $p < 0,001$  y reducir la hospitalización en 78,4% (IC 95%: 51,9-90,3) ( $p < 0,001$ )<sup>16</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en los estudios de eficacia no se incluyeron participantes menores de 29 semanas. En este grupo, no hay datos que apoyen claramente un fármaco frente al otro. Un estudio evaluó el régimen de dosificación en menores de 29 semanas en base a datos farmacocinéticos del ensayo de seguridad de fase 2-3 MEDLEY<sup>19</sup>. Es decir, se estimaron incidencias de enfermedad médicamente atendida, basándose en extrapolación de concentraciones séricas (AUCs) en las que más del 80% de los lactantes en MEDLEY tuvieron que lograr exposiciones séricas de nirsevimab iguales o superiores al objetivo de eficacia previsto. Las AUCs estuvieron por encima del objetivo farmacocinético en 94% de la población total del ensayo MEDLEY y para todos los subgrupos de interés especial: lactantes con enfermedad pulmonar crónica (94%), lactantes con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (80%) y lactantes prematuros nacidos con menos de 29 semanas de edad gestacional (94%).

En los recién nacidos con indicación de palivizumab, a igualdad de beneficios y riesgos<sup>25</sup>, el menor coste económico y de tiempo para el sistema sanitario y la familia, junto con la administración de una sola dosis en lugar de cinco dosis justificarían la administración de nirsevimab en lugar de palivizumab.

Algunos expertos del panel sugieren que es esperable que tenga una eficacia similar en todos los pacientes con indicación de palivizumab, con un precio más ventajoso y la comodidad de una sola dosis. Similar razonamiento se podría utilizar para la segunda temporada de VRS de los pacientes que tienen indicación de profilaxis.

## Conclusiones

Se recomienda administrar rutinariamente nirsevimab a todos los recién nacidos que nazcan en la estación de VRS o que tengan menos de seis meses cuando entran en la estación invernal, para reducir la carga de enfermedad y la hospitalización por bronquiolitis.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Cristina Calvo reportó colaboraciones científicas con Astra Zeneca y Sanofi.

## Bibliografía

- Weinberg GA. Respiratory syncytial virus mortality among young children. *Lancet Glob Health*. 2017;5:e951-2.
- Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, Korsten K, Langedijk AC, van de Ven PM, et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med*. 2023;11:341-53.
- 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;399:2047-64.
- Brady MT, Byington CL, Davies HD, Edwards KM, Jackson MA, Maldonado YA, et al., Committee on infectious diseases, bronchiolitis guidelines committee. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. 2014;134:e620-38.
- Hall AJ. 239 - Caliciviruses A2 - Long, Sarah S. En: Prober CG, Fischer M, editores. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Fifth Edition Elsevier; 2018. p. 1221-400 [Internet], [consultado Ago 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323401814002395>
- Mazur NI, Terstappen J, Baral R, Bardají A, Beutels P, Buchholz UJ, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis*. 2023;23:e2-21.
- Prescott WA, Doloresco F, Brown J, Paladino JA. Cost Effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis: A Critical and Systematic Review. *Pharmacoeconomics*. 2010;28:279-93.

8. Sun M, Lai H, Na F, Li S, Qiu X, Tian J, et al. Monoclonal Antibody for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus in Infants and Children: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023;6:e230023.
9. Li X, Bilcke J, Vázquez Fernández L, Bont L, Willem L, Wisløff T, et al. Cost-effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Disease Prevention Strategies: Maternal Vaccine Versus Seasonal or Year-Round Monoclonal Antibody Program in Norwegian Children. *J Infect Dis*. 2022;226:S95–101.
10. Li X, Hodgson D, Flaig J, Kieffer A, Herring WL, Beyhaghi H, et al. Cost-Effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Preventive Interventions in Children: A Model Comparison Study. *Value Health*. 2023;26:508–18.
11. Mahmud S, Baral R, Sanderson C, Pecenka C, Jit M, Li Y, et al. Cost-effectiveness of pharmaceutical strategies to prevent respiratory syncytial virus disease in young children: a decision-support model for use in low-income and middle-income countries. *BMC Med*. 2023;21:138.
12. Getaneh AM, Li X, Mao Z, Johannesen CK, Barbieri E, van Summeren J, et al. Cost-effectiveness of monoclonal antibody and maternal immunization against respiratory syncytial virus (RSV) in infants: Evaluation for six European countries. *Vaccine*. 2023;41:1623–31.
13. Li X, Willem L, Antillon M, Bilcke J, Jit M, Beutels P. Health and economic burden of respiratory syncytial virus (RSV) disease and the cost-effectiveness of potential interventions against RSV among children under 5 years in 72 Gavi-eligible countries. *BMC Med*. 2020;18:82.
14. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013 [consultado 10 Abr 2023]. Disponible en: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006602.pub4>.
15. Garegnani L, Styrmiðóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JV. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2021 [consultado 10 Abr 2023]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013757.pub2>.
16. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020;383:415–25.
17. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022;386:837–46.
18. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Dagan R, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2023;388:1533–4.
19. Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, Atanasova V, Bosheva M, Cabañas F, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7:180–9.
20. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023;388:1451–64.
21. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med*. 2013;6:50–4.
22. Humphrey-Murto S, Varpio L, Gonsalves C, Wood TJ. Using consensus group methods such as Delphi and Nominal Group in medical education research. *Med Teach*. 2017;39:14–9.
23. Martínón-Torres F, Carmo M, Platero L, Drago G, López-Belmonte JL, Bangert M, et al. Clinical and economic burden of respiratory syncytial virus in Spanish children: the BARI study. *BMC Infect Dis*. 2022;22:759.
24. Martínón-Torres F, Carmo M, Platero L, Drago G, López-Belmonte JL, Bangert M, et al. Clinical and economic hospital burden of acute respiratory infection (BARI) due to respiratory syncytial virus in Spanish children, 2015-2018. *BMC Infect Dis*. 2023;23:385.
25. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med*. 2022;386:892–4.
26. Wilkins D, Langedijk AC, Lebbink RJ, Morehouse C, Abram ME, Ahani B, et al. Nirsevimab binding-site conservation in respiratory syncytial virus fusion glycoprotein worldwide between 1956 and 2021: an analysis of observational study sequencing data. *Lancet Infect Dis*. 2023;23:856–66.
27. Comunicado de la Sociedad Española de Neonatología (SENeo) sobre profilaxis con anticuerpos monoclonales ante la próxima estación del Virus Respiratorio Sincitial (VRS). [Internet], [consultado 24 May 2023]. Disponible en: <https://www.seneo.es/images/site/Comunicado-SENEO-profilaxis-con-anticuerpos-monoclonales-ante-la-proxima-estacion-VRS.pdf>
28. Department of Health and Social Care. Statements setting out the advice from the Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) on the respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme. Independent report RSV immunisation programme: JCVI advice; 2023. [Internet], [consultado Ago 2023]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023>