



Evidentia praxis: nirsevimab y prevención de bronquiolitis en lactantes nacidos a término

Carlos Ochoa Sangrador^a, Javier González de Dios^b, Josep Albert Balaguer Santamaría^c, Eduardo Ortega Páez^d, Begoña Pérez Moneo^e, Manuel Molina Arias^f, M.^a Paz González Rodríguez^g

Publicado en Internet:
26-julio-2023

Carlos Ochoa Sangrador:
cochoas2@gmail.com

^aServicio de Pediatría. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora. España • ^bServicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. ISABIAL-Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica. Alicante. España • ^cServicio de Pediatría. Hospital Universitari General de Catalunya. Universitat Internacional de Catalunya. Barcelona. España • ^dUnidad de Gestión Clínica Góngora. Distrito Granada-Metropolitano. Granada. España • ^eServicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España • ^fServicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España • ^gCS Barrio del Pilar. Madrid. España.

Resumen

Palabras clave:

- Anticuerpos monoclonales humanizados
- Infecciones por virus respiratorio sincitial
 - Nirsevimab
 - Recién nacido
 - Recien nacido prematuro

Analizamos la evidencia publicada sobre la eficacia y seguridad de nirsevimab, un anticuerpo monoclonal, empleado para prevenir las infecciones de vías respiratorias bajas (IVRB) por virus respiratorio sincitial (VRS) en el lactante a término. Encontramos un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo doble ciego que incluyó 3012 lactantes, nacidos a término o pretérmino tardío, menores de un año con un seguimiento de al menos 150 días. La calidad de la evidencia se clasificó como baja para IVRB muy grave y moderada para IVRB que precisara asistencia o ingreso. La evidencia se sustenta sobre un escaso número de eventos (para ingresos hospitalarios sólo 29 casos, para IVRB con atención médica 78), por lo que cualquier estimación debe considerarse imprecisa. La eficacia, estimada como reducción relativa del riesgo (RRR) fue del 76,4% (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 62,3 a 85,2) para IVRB por VRS y del 76,8% (IC 95: 49,4 a 89,4%) para ingreso. No se encontraron diferencias en cuanto a seguridad. Existen dudas sobre la importancia clínica, por los criterios de gravedad empleados, y sobre su impacto, con un número necesario a tratar para evitar una IVRB con ingreso de 63 y que requiera asistencia médica de 24. Por la información disponible parece una intervención segura, de la que no esperamos efectos adversos comunes, pero no podemos descartar efectos de baja frecuencia. Asimismo, esperamos contar pronto con estimaciones más precisas de eficacia y seguridad.

Evidentia praxis: Nirsevimab and bronchiolitis prevention in term-born infants

Abstract

- #### Key words:
- Humanized monoclonal antibodies
 - Newborn infant
 - Premature infant
 - Nirsevimab
 - Prevention and control
 - Respiratory syncytial virus

We reviewed the published evidence on the efficacy and safety of nirsevimab, a monoclonal antibody, used to prevent respiratory syncytial virus (RSV) associated lower respiratory tract infections (LRTI) in term infants. We have found a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial that included 3012 infants, born at term or late preterm, less than one year of age with a follow-up of at least 150 days. The quality of the evidence was classified as low for very severe LRTI and moderate for LRTI requiring medical care or admission. The evidence is based on a small number of events (only 29 cases for hospital admissions, 78 for IVRB with medical care), so any estimate must be considered imprecise. Efficacy, estimated as relative risk reduction (RRR) was 76.4% (95% confidence interval [95 CI]: 62.3 to 85.2) for RSV associated LRTI that required medical care and 76.8% (CI 95: 49.4 to 89.4%) for hospital admission. No differences were found in terms of safety. There are doubts about the clinical importance, due to the severity criteria used, and about its impact, with a number needed to treat of 63 to avoid a LRTI with hospital admission and of 24 to avoid LRTI requiring medical care. Based on the available information, it seems a safe intervention, from which we do not expect common adverse effects, but we cannot rule out low-frequency effects. We also expect to have more precise estimates of efficacy and safety soon.

Este artículo se publica simultáneamente con la revista electrónica *Evidencias en Pediatría* (www.evidenciasenpediatria.es).

Cómo citar este artículo: Ochoa Sangrador C, González de Dios J, Balaguer Santamaría A, Ortega Páez E, Pérez Moneo B, Molina Arias M, et al. Evidentia praxis: nirsevimab y prevención de bronquiolitis en lactantes nacidos a término. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2023;25:301-8.

ESCENARIO CLÍNICO

La madre de un paciente que presentó una bronquiolitis a los 3 meses de vida y que requirió ingreso hospitalario por ello, acude a tu consulta porque está embarazada y espera dar a luz en temporada invernal. Ha leído en la prensa que hay un nuevo tratamiento que previene las bronquiolitis. Pregunta tu opinión. Imaginas que el tratamiento referido es nirsevimab, un nuevo anticuerpo monoclonal que ha sido recomendado por el Comité Asesor de Vacunas en la actualización del calendario de inmunizaciones de 2023¹.

Decides aprovechar la ocasión y revisar la información disponible, no solo para dar tu opinión a la madre, sino para hacer una sesión clínica en tu centro de salud. Te planteas valorar tanto su eficacia como su seguridad.

PREGUNTA ESTRUCTURADA: PICO O PIO

En lactantes nacidos a término sanos, ¿es nirsevimab eficaz y seguro para prevenir bronquiolitis por virus respiratorio sincitial?

BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

Fecha de formulación: 5 de junio de 2023.

Para esta revisión buscamos ensayos clínicos que hayan comparado la eficacia de nirsevimab en lactantes nacidos a término en comparación con placebo.

Realizamos una búsqueda por dos revisores independientes en las siguientes bases de datos: Pubmed, Embase y Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL).

En Pubmed los términos de búsqueda fueron: (“nirsevimab”[Supplementary Concept] OR “nirsevimab”[All Fields]) AND (“respiratory syncytial virus, human”[MeSH Terms] OR “Respiratory Syncytial Virus Infections”[MeSH Terms]) AND (infant[Filter] OR newborn[Filter]). En otras bases

de datos se emplearon estrategias adaptadas a partir de esta.

Dos autores examinaron títulos y resúmenes y consensuaron la selección de artículos. Los artículos seleccionados fueron examinados a texto completo.

Evaluamos la calidad de la evidencia siguiendo la metodología GRADE, que incluye una valoración del riesgo de sesgos con la herramienta RoB-2 (Risk of Bias) de la Colaboración Cochrane.

Consideramos medidas principales la incidencia de infección de vías respiratorias bajas (IVRB) grave por virus respiratorio sincitial (VRS), que requiera ingreso, ventilación asistida (invasiva o no invasiva) o cuidados intensivos. Como medidas secundarias consideramos las IVRB que requieran asistencia médica y los efectos adversos graves y no graves. En el caso de que se dispusiera de al menos tres estudios se estimarían medidas ponderadas de reducción absoluta del riesgo y número necesario a tratar, con sus intervalos de confianza del 95% [IC 95]. La heterogeneidad se estimaría calculando el I^2 . Se planificó explorar sesgos de publicación si se disponía de cinco o más estudios.

RESULTADOS

Se encontraron 52 referencias, descartados duplicados, de las que se seleccionaron dos publicaciones, que correspondían al mismo estudio, con resultados parciales y completos^{2,3}.

Es un ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble-ciego, multicéntrico y multinacional, llevado a cabo en 211 centros (mayoritariamente hospitales) de 31 países, tanto del hemisferio norte como del sur. Se incluyeron lactantes menores de un año, nacidos tras ≥ 35 semanas de gestación (SG), expuestos a su primera temporada de VRS (2019-2022), dispuestos a un seguimiento de 17 meses, que no tuvieran indicación para recibir palivizumab, fibrosis quística, síndrome de Down, antecedentes de IVRB, infección por VRS, ni se encontraran enfermos o con tratamiento en el momento de la inclusión. La pandemia COVID-19 obligó a interrumpir

temporalmente el reclutamiento, publicándose los resultados de los primeros 1490 lactantes y posteriormente los de la muestra total de 3012.

Los participantes se asignaron aleatoriamente, en una proporción 2:1, a recibir una inyección intramuscular de nirsevimab (50 mg en <5 kg y 100 mg en ≥5 kg) o placebo. La aleatorización fue estratificada por hemisferio de residencia y edad (≤3 meses, >3 a 6 meses o >6 meses). La variable principal de eficacia fue IVRB por VRS (confirmada mediante reacción en cadena de la polimerasa) con algún criterio de enfermedad respiratoria grave (al menos uno de los siguientes criterios: taquipnea, hipoxemia, apnea primaria, tiraje, quejido, aleteo nasal, hipoxia aguda, fallo respiratorio o deshidratación por distrés respiratorio que requiere hidratación intravenosa), que precisara atención médica en los 150 días posteriores a la inyección. La variable secundaria fue la necesidad de ingreso por ese proceso. Se planificaron a priori análisis por subgrupos de hemisferio, edad, sexo, raza, peso y edad gestacional.

Se registraron los efectos adversos según una escala de gravedad. Se extrajeron muestras de sangre a los 31, 151 y 361 días tras la inyección, midiendo niveles de nirsevimab y anticuerpos frente a nirsevimab. Se realizó un análisis por intención de tratar para eficacia, empleando un modelo de regresión de Poisson. Se planificó la imputación de resultados de los casos con seguimiento menor de 151 días, asumiendo el riesgo del grupo control.

Se aleatorizaron 2009 lactantes a recibir nirsevimab y 1003 a placebo (suero salino), completando el seguimiento de 151 días un 93,9% y un 95,5%, respectivamente. El 88% eran nacidos a término; no se muestran resultados diferenciados por edad gestacional en la publicación definitiva. Presentaron una IVRB por VRS que requirió atención médica 24 lactantes (1,2%) con nirsevimab y 54 (5,4%) con

placebo, con una reducción relativa del riesgo (RRR) del 76,4%; IC 95: 62,3 a 85,2. Precisaron ingreso por IVRB por VRS 9 lactantes (0,4%) con nirsevimab y 20 (2%) con placebo (RRR 76,8%; IC 95: 49,4 a 89,4%). No se encontraron diferencias significativas entre grupos en la frecuencia de efectos adversos (83,7% vs. 81,8%) ni de efectos adversos graves (6,3% vs. 7,4%). Tuvieron lugar cuatro fallecimientos en el grupo tratado durante los primeros 361 días de seguimiento, que no fueron relacionados con el tratamiento (uno a los 139 días por probable enfermedad metabólica, dos por gastroenteritis, a los 144 y 334 días y otro por accidente de tráfico).

En la **Tabla 1** se presenta la valoración del riesgo de sesgos. El procedimiento de aleatorización parece correcto, aunque su ocultación queda condicionada por ser un colaborador de cada centro quien preparaba las jeringas a administrar a partir de producto activo o suero. Este colaborador era responsable de que los productos a administrar fueran indistinguibles y no participó en el seguimiento de los pacientes, por lo que es poco probable que un fallo de enmascaramiento influyera en la evaluación de resultados. No se detalla la imputación de resultados, pero podemos intuir que se aplicaría a los 6,1% y 4,5%, respectivamente, que no completaron el seguimiento de 151 días; la imputación no debería afectar a la dirección del efecto, pero sí a su precisión, al figurar más eventos de los realmente observados. Se realizó análisis por intención de tratar con ajuste por variables de estratificación y estimaciones por subgrupos.

En la **Tabla 2** se presenta la valoración GRADE para las medidas de efecto con resultados disponibles. No hemos encontrado en los artículos, ni en su documentación suplementaria, información sobre el riesgo de ingreso en cuidados intensivos, ventilación invasiva o no invasiva; esta información aparece

Tabla 1. Valoración de sesgos de ensayos clínicos aleatorizado (RoB)

Estudios	Secuencia de aleatorización	Ocultación de la secuencia de aleatorización	Enmascaramiento de la intervención (pacientes e investigadores)	Enmascaramiento de la medición del efecto	Datos de resultados incompletos	Presentación sesgada de resultados	Otros sesgos
Muller 2023	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Algún riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo

Tabla 2. Valoración Grade de la comparación nirsevimab vs. placebo en lactantes nacidos a término												
Resumen de resultados												
Limitaciones							Pacientes		Efecto			
N.º Estudios	Diseño	Riesgo Sesgo	Inconsistencia	Relación indirecta	Imprecisión	Otras	Intervención	Comparación	Efecto relativo (IC 95)	Efecto absoluto (IC 95)	Calidad final	Importancia
IVRB por VRS que requiere asistencia:												
1	ECA	0 ^a	0 ^b	0 ^c	-1 ^d		24/2009	54/1003	RR 0,22 (0,13 a 0,35) RRR 76% (62 a 85) ^e	NNT 24 (18 a 37)	Moderada	No importante ^f
IVRB por VRS con ingreso:												
1	ECA	0 ^a	0 ^b	0 ^c	-1 ^d		9/2009	20/1003	RR 0,22 (0,10 a 0,49) RRR 76% (49 a 89) ^e	NNT 63 (40 a 153)	Moderada	Importante
IVRB por VRS muy grave:												
1	ECA	0 ^a	0 ^b	-1 ^g	-1 ^d		7/2009	17/1003	RR 0,20 (0,08 a 0,49) RRR 78% (48 a 91) ^e	NNT 72 (45 a 190)	Baja	Crítica
Efectos adversos:												
1	ECA	0 ^a	0	0	0		1673/1998	815/996	RR 1,02 (0,98 a 1,06)		Alta	No importante
Efectos adversos graves ^h :												
1	ECA	0 ^a	0	0	-1 ^d		125/1998	74/996	RR 0,84 (0,63 a 1,11)		Moderada	Importante

ECA: ensayo clínico aleatorizado y controlado; IC 95: intervalo de confianza del 95%; IVRB: infección de vías respiratorias bajas; NNT: número necesario a tratar; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo; VRS: virus respiratorio sincitial.

^aDudas sobre aleatorización, enmascaramiento e imputación de datos con bajo riesgo de sesgo.

^bConsistente con resultados de estudios en prematuros sin indicación para palivizumab. Efecto concordante con IVRB de cualquier etiología.

^cEpidemia atenuada post-COVID-19; riesgo esperado en grupo control 8% (observado 5,4%); posible infraestimación de efecto absoluto.

^dImprecisión <100 eventos e intervalos de confianza de RRR amplios.

^eEstimado por los autores mediante regresión de Poisson.

^fDudas de nivel de afectación de las IVRB que requieren asistencia: solo el 62 y 65% presentan taquipnea o tiraje, respectivamente y solo un 21,6% saturación de oxígeno inferior al 92%.

^gCriterio de gravedad (oxigenoterapia y/o fluidoterapia intravenosa) más propio de ingreso que de IVRB muy grave. Solo 1 ingreso en intensivos (uno por grupo), ninguna ventilación mecánica.

^hCuatro muertes en el grupo de nirsevimab no relacionadas con el tratamiento.

en un informe elaborado para un “Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting” de la Food and Drug Administration⁴; solo hubo dos ingresos en cuidados intensivos, uno en cada grupo, sin precisar ventilación mecánica ninguno de ellos. A pesar de las dudas sobre el proceso de enmascaramiento, no hemos descontado calidad por sesgos, por considerar que su impacto en los resultados sería pequeño. Aunque solo hemos incluido un estudio en el análisis, sus resultados son consistentes con los observados en prematuros⁵ y con los referidos a IVRB de cualquier causa (reducción del riesgo aproximadamente la mitad del observado para VRS). Se ha descontado un nivel por evidencia indirecta para IVRB por VRS muy grave, porque los autores emplearon criterios más propios de la necesidad de ingreso (oxigenoterapia y fluidoterapia intravenosa) que de gravedad (cuidados intensivos,

ventilación asistida). La inclusión de un 12% de prematuros tardíos no se tuvo en cuenta para relación indirecta.

Aunque la pandemia de COVID-19 afectó al riesgo basal de enfermedad (esperado 8%, observado 5,4%), no descontamos por evidencia indirecta, al interpretar que pudo infraestimar el efecto absoluto, pero no el relativo. Para todas las medidas de eficacia y para efectos adversos graves se descontó calidad por imprecisión, considerando el escaso número de eventos (menor de 100), especialmente para ingreso (29 eventos), y la amplitud de los intervalos de confianza. Solo se clasificó como de importancia crítica las IVRB por VRS muy graves; las IVRB que requirieron asistencia médica se clasificaron como no importantes (solo el 56,4 y 69,2% presentaron taquipnea o tiraje, respectivamente, y solo un 17,9% saturación de oxígeno inferior al

92%)⁴, así como los efectos adversos no graves (presentes en más del 80% de los participantes). La calidad de la evidencia se clasificó finalmente como baja para IVRB muy grave y moderada para IVRB que precisara asistencia o ingreso.

Siguiendo metodología GRADE, otros factores valorados fueron:

- Aplicabilidad de la evidencia: la población de la que proceden los casos es de carácter multinacional e incluye representación de nuestro entorno, por lo que los resultados parecen aplicables a nuestros lactantes. La magnitud del efecto ha podido verse infraestimada como consecuencia de la pandemia COVID-19, por lo que convendría contar con datos obtenidos en situación de normalización epidemiológica, para confirmar los resultados.
- Tamaño del efecto: el número necesario a tratar (NNT) para una IVRB por VRS grave es de 72, para ingreso es de 63 y para infección con asistencia médica es de 24. Resulta fácil interpretar el tamaño del efecto para ingreso, que es moderado, pero no para IVRB grave o que requiere asistencia médica, por las limitaciones anteriormente mencionadas en cuanto a importancia clínica de las mismas.
- Balance riesgo-beneficio: se requiere más información sobre el riesgo de efectos adversos graves. Aunque no se han encontrado diferencias significativas sorprenden las muertes observadas en el grupo experimental. Por la información disponible no parecen asociadas al tratamiento, pero llama la atención el número de fallecimientos observados a los 360 días (4/1998 vs. 0/966), especialmente si lo comparamos con el número de eventos del estudio (9 y 20 ingresos).
- Balance coste-beneficio: desconocemos el precio del producto (pendiente de comercialización). El coste estimado en España de un episodio de IVRB en el primer año de vida se ha estimado en 1753 euros y para un caso con ingreso, en 3362 euros⁶. La mayor parte de este coste es directo hospitalario y ha sido estimado sin considerar el coste marginal (coste para el

sistema de atender a un paciente más). Podemos calcular que, si tenemos que tratar a 24 lactantes para evitar un caso (NNT), con un precio de 73 euros por dosis se alcanzaría el coste de un episodio evitado ($24 \times 73,04 = 1753$). Para un ingreso evitado (NNT 63) el precio sería de 53,3 euros ($63 \times 53,3 = 3362$). En ausencia de un precio real resulta aventurado hacer estudios de coste-efectividad. Los trabajos equivalentes realizados con palivizumab han resultado muy discordantes, en función de las diferentes asunciones empleadas; la más importante ha sido la asunción del descenso de mortalidad con el tratamiento, estimada a partir de la mortalidad atribuible observada en estudios de cohortes, pero no comprobada en estudios experimentales⁷.

- Valores y preferencias: para emitir un juicio sobre las preferencias del sistema sanitario y la sociedad sería conveniente precisar más las estimaciones de efectividad-seguridad, conocer el precio del producto y sus condiciones de financiación y las alternativas preventivas.
- Factibilidad: es importante establecer la estrategia más factible, tratamiento universal vs. selectivo, lugar de administración, identificación del periodo epidémico y ajuste al calendario vacunal. De especial importancia resulta la identificación del periodo de riesgo, considerando las variaciones en la epidemiología derivadas de la pandemia de COVID-19.

COMENTARIO

El VRS sigue siendo el responsable de la mayor morbi-mortalidad por bronquiolitis, con un gran impacto a nivel mundial en ingresos e incluso mortalidad⁸. Es obvia la necesidad de encontrar herramientas preventivas frente al VRS. Hasta el momento, además de las medidas higiénicas, solo contábamos con un anticuerpo monoclonal (palivizumab), indicado en población de alto riesgo, por su limitada eficacia y dudosa relación coste-beneficio^{9,10}. Nirsevimab, un nuevo anticuerpo de vida media más prolongada, que permite una dosis

única estacional, ya había mostrado su eficacia en prematuros de entre 29 y 34 + 6/7 SG⁵; el siguiente paso ha sido explorar su eficacia y seguridad en prematuros tardíos y neonatos a término.

A falta de estudios de evaluación económica independientes sobre nirsevimab, parece que este pueda mejorar el tratamiento preventivo en lactantes prematuros¹¹, con una relación eficacia-seguridad similar, aunque con una sola dosis (frente a cinco dosis del palivizumab). Sin embargo, por las limitaciones mencionadas anteriormente, principalmente la imprecisión en la estimación de la eficacia y de efectos adversos graves, sería conveniente valorar los resultados de otros estudios con nirsevimab y otras alternativas preventivas, disponibles o en ejecución.

El estudio HARMONIE¹², un ensayo clínico llevado a cabo en Reino Unido, Francia y Alemania, que compara nirsevimab con no intervención, en una relación 1:1, aún en periodo de reclutamiento, espera incluir 22 000 lactantes nacidos tras más de 29 semanas de gestación, sin indicación para palivizumab. Su mayor tamaño muestral permitirá precisar la eficacia y aclarar dudas sobre la seguridad de una intervención, que se propone emplear en millones de lactantes. Se han comunicado resultados preliminares a 180 días de los primeros 8058 participantes¹³, encontrando una RRR de 83,2% (IC 95: 67,7 a 92,0%) para ingreso por IVRB por VRS y de 75,7 % (IC 95: 32,7 a 92,91%) para ingreso que precisara oxigenoterapia. Estos resultados corresponden a NNT de 83 y 287, para ingreso e ingreso con oxigenoterapia, respectivamente. La eficacia parece confirmarse, aunque con estimaciones de impacto (NNT) menos favorables.

Recientemente se han publicado los resultados del estudio MATISSE¹⁴, un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, realizado en 7358 embarazadas sin factores de riesgo, de 49 años o menos, que entre las 24 y 36 semanas de gestación recibieron una vacuna frente a VRS (proteína F de pre-fusión bivalente) o placebo, en una relación 1:1. Los hijos fueron seguidos durante 12 o 24 meses de edad. Las medidas principales de efecto fueron:

IVRB por VRS grave e IVRB por VRS que precisara asistencia médica en los 90, 120, 150 y 180 primeros días de vida. La eficacia vacunal (RRR) para infección grave fue a los 90 días del 81,8% (intervalo de confianza del 99,5% [IC 99,5]: 40,6 a 96,3%) y a los 180 días del 69,4% (IC 99,5: 44,3 a 84,1). Para infección que requería asistencia médica la eficacia fue a los 90 días del 57,1% (IC 99,5: 14,7 a 79,8%) y a los 180 días del 51,3% (IC 99,5: 29,4 a 66,8%). No se observaron diferencias en los efectos adversos, con 5 muertes infantiles con la vacuna y 12 con placebo por motivos diversos; solo tuvo lugar un fallecimiento asociado a infección por VRS en el grupo placebo.

Parece sensato considerar todos los factores implicados y todas las opciones disponibles antes de extender universalmente el uso de una inmunización pasiva, algo habitualmente reservado a poblaciones de riesgo seleccionadas. Nirsevimab es eficaz y será sin duda una de las armas a considerar en nuestra lucha contra la bronquiolitis por VRS. Va a resultar crucial para la toma de decisiones conocer el precio y las condiciones de implementación, así como precisar las estimaciones de eficacia y seguridad. La evidencia se sustenta sobre un escaso número de eventos (para ingresos hospitalarios solo 29 casos, para IVRB con atención médica 78), por lo que cualquier estimación debe considerarse imprecisa. Por la información disponible parece una intervención segura, de la que no esperamos efectos adversos comunes, pero no podemos descartar efectos de baja frecuencia.

Pero, ¿tenemos ya suficiente información para hacer una recomendación? ¿es ya el momento para extender su uso universal? Si tenemos en cuenta la carga de enfermedad y la potencial gravedad de las bronquiolitis encontramos argumentos a favor. Pero si consideramos las limitaciones de la evidencia disponible y la conveniencia de conocer los resultados de otros estudios en marcha, la urgencia de la decisión queda cuestionada, por lo que parece prudente esperar para hacer recomendaciones.

RESOLUCIÓN DEL ESCENARIO

Informamos a la madre de que sí contamos con herramientas para prevenir la bronquiolitis por VRS. Entre ellas, la principal y más accesible es la aplicación de medidas higiénicas para evitar el contagio de los lactantes, al menos en los primeros meses de vida, periodo de máximo riesgo; el impacto de las medidas de protección frente al SARS-CoV-2 sobre la epidemiología del VRS ilustra su eficacia. Informamos también de que existe evidencia de al menos otras dos opciones preventivas en forma de inmunización pasiva, de aplicación a los lactantes (nirsevimab) y de inmunización activa, de aplicación, por el momento, a gestantes (vacuna con proteína F de prefusión bivalente). Ninguna de estas opciones está aún comercializada, aunque es previsible que su implementación se adopte como estrategia de inmunización poblacional

universal, por lo que no podemos hacerle ninguna prescripción al respecto. La evidencia disponible es esperanzadora, pero, a tu juicio, todavía imprecisa.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

RESPONSABILIDAD DE LOS AUTORES

Todos los autores han contribuido de forma equivalente en la elaboración del manuscrito publicado.

ABREVIATURAS

ECA: ensayo clínico aleatorizado y controlado • **IC:** intervalo de confianza • **IVRB:** infección de vías respiratorias bajas • **NNT:** número necesario a tratar • **RR:** riesgo relativo • **RRR:** reducción relativa del riesgo • **VRS:** virus respiratorio sincitial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez García FJ, Cilleruelo Ortega MJ, Álvarez Aldeán J, Garcés-Sánchez M, Garrote Llanos E, Iofrío de Arce A, et al. Calendario de inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2023. *An Pediatr.* 2023; 98(1): 58.e1-58.e10.
2. Hammit LI, 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.
3. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1533-4.
4. BEYFORTUSTM (Nirsevimab) for the Prevention of RSV Lower Respiratory Tract Disease in Infants and Children. BLA 761328. Briefing Document for June 8, 2023. Antimicrobial Drugs Advisory Committee [en línea] [consultado el 12/06/2023]. Disponible en <https://www.fda.gov/media/169228/download>
5. 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(5):415-25.
6. Martínón Torres F, Carmo M, Platero I, 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; 29; 22(1):759-64.
7. Garegnani I, Styrmisdóttir I, Roson Rodríguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JV. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Nov 16;11(11):CD013757.
8. 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 respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet* 2017; 390: 946-58.
9. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial

- virus infection in high-risk infants. Impact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998;102:531-7.
10. González de Dios J, Ochoa Sangrador C. La inmunización con palivizumab frente al virus respiratorio sincitial solo es coste-efectiva en prematuros con displasia broncopulmonar y en los meses de alto riesgo de la infección. *Evid Pediatr*. 2010;6:81.
 11. 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(9):892-4.
 12. A Phase IIIb Randomized Open-label Study of Nirsevimab (Versus no Intervention) in Preventing Hospitalizations Due to Respiratory Syncytial Virus in Infants (HARMONIE). En: *ClinicalTrials.gov*. Identifier (NCT number): NCT05437510 [en línea] [consultado el 12/06/2023]. Disponible en <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05437510>
 13. Drysdale SB. Efficacy of nirsevimab against RSV lower respiratory tract infection hospitalization in infants: preliminary data from the HARMONIE phase 3b trial. Presented on the 41st Annual Meeting of the European Society For Paediatric Infectious Diseases. Lisbon 8-12 May 2023.
 14. 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(16):1451-64.