

## **INMUNIZACIÓN PEDIÁTRICA FRENTE AL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL (VRS). TEMPORADA 2023-24.**

*Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. SVP  
Septiembre 2023*

El virus respiratorio sincital (VRS) pertenece al género *Orthopneumovirus*, familia *Pneumoviridae*. Tiene dos grupos antigénicos principales de cepas, A y B, y múltiples genotipos dentro de los dos grupos.

Para entender el mecanismo de actuación y la diana del virus frente a la que actúan los anticuerpos monoclonales y las futuras vacunas, conviene tener algunos conocimientos sobre la estructura viral, que consta de genoma viral (ARN de cadena sencilla, con 10 genes que codifican 11 proteínas, 8 de ellas estructurales), nucleocápside y una envoltura lipídica donde se anclan 3 proteínas de membrana:

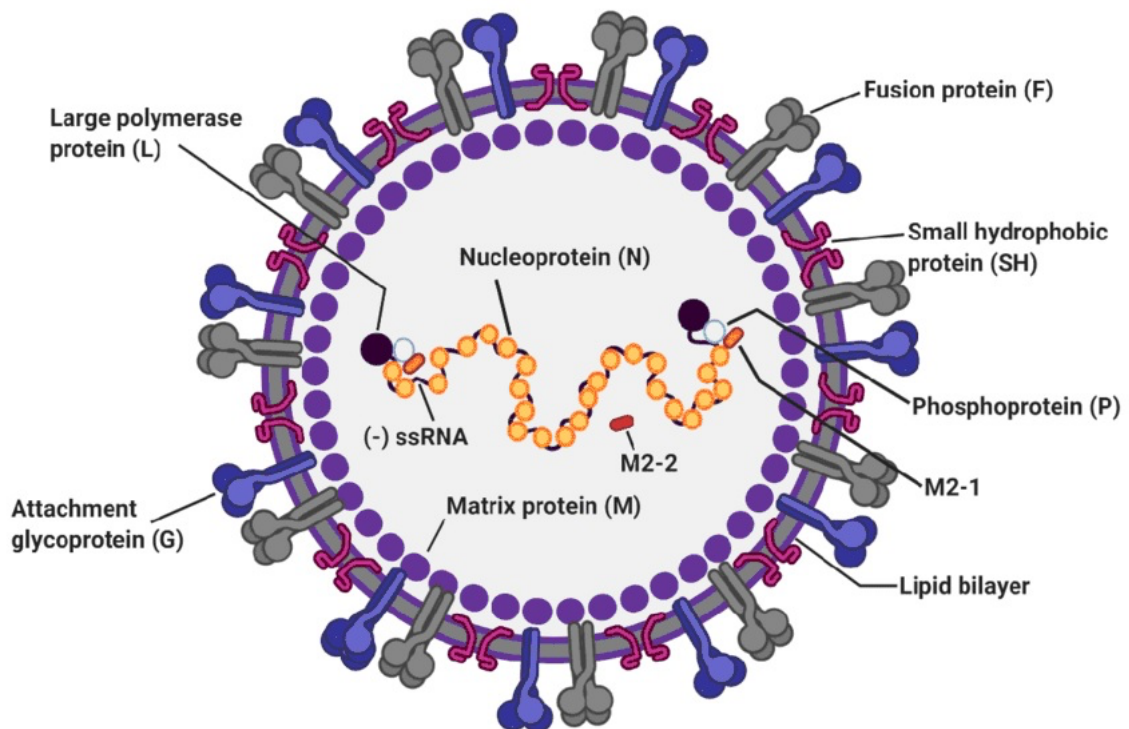
- Glucoproteína G, responsable de la adhesión a las células ciliadas de las vías respiratorias y las células planas de los alveolos pulmonares (neumocitos tipo 1). La variabilidad antigénica entre los grupos A y B está determinada por las diferencias en esta glicoproteína
- Glucoproteína F, responsable de la fusión de las membranas virales y celulares, induciendo la destrucción de las membranas celulares, produciendo los característicos sincitios, que son grandes masas protoplasmáticas que contienen los numerosos núcleos celulares que pertenecían a las células intactas
- Proteína SH, cuya función es poco conocida actualmente

Las únicas proteínas que inducen anticuerpos neutralizantes son la glucoproteína F y la glucoproteína G, si bien la F es la diana preferida para el desarrollo de vacunas, anticuerpos monoclonales y antivirales, ya que juega un papel esencial en la entrada viral a la célula huésped, está altamente conservada dentro y entre los subtipos A y B del VRS, y debido a sus 6 sitios antigénicos provocan la producción de altas concentraciones de anticuerpos neutralizantes ( $\geq 90$  % de estos se dirigen contra esta proteína).

La glucoproteína F, a su vez, se puede presentar adoptando dos conformaciones espaciales diferentes en el mismo virus:

- Prefusión (pre-F): cuando predomina esta forma, el virus adopta una forma filamentosa, convirtiéndole en altamente infeccioso. De los 5 principales sitios de neutralización ( $\emptyset$ , II, III, IV y V) presentes en la superficie pre-F,  $\emptyset$  y V son los más sensibles al reconocimiento por parte de inmunoglobulinas al ser los que están más expuestos. Los anticuerpos que se unen a la proteína en esta conformación resultan ser los más potentes, tanto en términos de neutralización, como de avidéz.
- Posfusión (pos-F): forma predominante en la configuración esférica del VRS, sin exposición de los sitios antigénicos superiores  $\emptyset$  y V que son objetivo de anticuerpos neutralizantes, lo cual ayuda al virus a evadir al sistema inmune. Una vez plegada, no puede volver a la configuración pre-F.

**Figura 1. Estructura del virus respiratorio sincitial.**



- Tomada de Jung HI, *et al.* Viruses. 2020;12:102.

El virus respiratorio sincitial (VRS) se descubrió en 1956. Un año después se asoció como agente causal y principal responsable de la bronquiolitis.

Este virus constituye la principal causa de infecciones en las vías respiratorias inferiores (IVRI) en la población infantil menor de un año, especialmente las relacionadas con bronquiolitis y neumonía, así como en la población adulta mayor de 65 años y en personas con condiciones de riesgo. La enfermedad por VRS es la segunda causa de muerte en el mundo por infecciones en menores de un año después de la malaria.

En países de alta renta, como España, las infecciones por VRS suponen anualmente una importante sobrecarga asistencial todos los inviernos, tanto en los servicios de atención primaria como en los hospitales, incluyendo visitas a urgencias, ocupación de las plantas de hospitalización y de las unidades de cuidados intensivos pediátricos. No se dispone a día de hoy de un tratamiento específico para la enfermedad causada por VRS.

Desde la década de 1960 se lleva investigando el desarrollo de diferentes vacunas y estrategias para la prevención de las IVRI causadas por VRS. Los primeros ensayos clínicos se realizaron con una vacuna que contenía el virus inactivado con formalina. Algunos de los sujetos vacunados desarrollaron formas más graves de enfermedad que los no vacunados tras exponerse al virus de manera natural, ocasionando dos fallecimientos. Estos acontecimientos paralizaron durante décadas el desarrollo de nuevas vacunas frente a VRS.

Otros obstáculos que han retrasado el desarrollo de vacunas frente a VRS han sido aspectos como la lenta evolución en el conocimiento de la respuesta inmunitaria, las dificultades para identificar el antígeno inmunizante adecuado y la falta de un modelo animal ideal.

A pesar de la investigación llevada a cabo en los últimos 50 años, hasta la fecha solo había una estrategia de prevención primaria autorizada y disponible para un subgrupo muy reducido de la población infantil menor de 2 años de edad con alto riesgo de padecer enfermedad grave. Esta estrategia la constituye el anticuerpo monoclonal palivizumab (Synagis®, AstraZeneca), autorizado en EE.UU. en 1998 y en la Unión Europea (UE) en 1999, cuya administración proporciona inmunización pasiva y, con ello, cierto grado de protección frente a la infección por VRS y sus complicaciones.

No se dispone en este momento de medidas farmacológicas de prevención de las IVRI causadas por VRS de uso generalizado en la población más allá de las medidas higiénico-

dietéticas, entre las que se cuenta la lactancia materna en el caso de la población infantil. De hecho, las medidas utilizadas para el control de la pandemia de COVID-19 en 2020, y otros posibles factores como la interferencia vírica, distorsionaron la estacionalidad de VRS. En la temporada 2022-2023, se ha observado un exceso de pico epidémico y de hospitalizaciones por infección causada por VRS por falta de exposición a este virus durante los primeros meses de vida en las temporadas anteriores.

La reciente autorización de nirsevimab, un nuevo anticuerpo monoclonal con un buen perfil de eficacia y seguridad, y el pico epidémico observado en la reciente temporada 2022-2023 tras la pandemia de COVID-19, ha motivado la evaluación por parte de las Autoridades Sanitarias, a través de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones recomendado la inmunización de con nirsevimab a: prematuros, cardiopatías congénitas, displasia broncopulmonar y otras patologías con riesgo elevado de bronquiolitis grave y también a todos los lactantes menores de 6 meses de edad al inicio o durante la temporada de VRS.

## **1.- EPIDEMIOLOGÍA DEL VRS.**

El VRS es el principal agente productor de infección respiratoria a nivel mundial, de distribución universal y con carácter estacional, con una incidencia máxima en el hemisferio norte entre noviembre y febrero. Las infecciones por VRS del subgrupo A tienen una mayor incidencia y una mayor transmisibilidad que las del grupo B, aunque ambos son detectables durante la misma temporada epidémica.

Afecta al 60 % de los niños menores de 1 año y casi al 100 % de los menores de 2 años, en ocasiones más de una vez en cada temporada. Constituye una de las principales causas de consulta en atención primaria y urgencias pediátricas, además de la principal causa de hospitalización en los periodos de máxima incidencia. Prácticamente el 70 % de las hospitalizaciones por bronquiolitis se deben al VRS. Según un reciente estudio, en Europa ingresan uno de cada 56 menores de 2 años que fueron recién nacidos a término debido a infección por VRS.

En un estudio retrospectivo realizado en España donde se analiza la carga de enfermedad durante un período de 9 años (2004-2012), las hospitalizaciones anuales por bronquiolitis por VRS en menores de 1 año oscilaron entre 6390 y 8637. Más del 98·% de ellas ocurrieron en lactantes sin factores de riesgo (fundamentalmente menores de 3 meses); sin embargo, la presencia de alguno de los siguientes antecedentes: prematuridad, enfermedad pulmonar crónica, síndrome Down, cardiopatía congénita o

enfermedad neuromuscular, se asoció con una mayor mortalidad intrahospitalaria, estimada en 90 casos por cada 100 000.

En otro trabajo español recientemente publicado (estudio BARI), en el que se analizaron datos longitudinales de septiembre de 2017 a junio de 2018 de 51 292 niños <5 años de dos comunidades autónomas españolas, el coste sanitario directo medio por caso de bronquiolitis atendido médicamente fue de 1753 euros en el primer año de vida, 896 euros en el segundo, y 683 euros entre los 2 y los 5 años. La mayor parte de los costes se correspondieron con los derivados de la hospitalización. En los casos específicos de VRS, el coste sanitario directo medio por caso atendido médicamente fue mayor, debido sobre todo a la hospitalización: 3362 euros en el primer año de vida, 3252 euros en el segundo y 3514 euros entre los 2 y los 5 años.

## **2.- CLÍNICA Y COMPLICACIONES DE LA INFECCIÓN POR VRS.**

La infección por VRS en la infancia es una infección de carácter universal. Todos los menores de 2 años la adquieren en algún momento; asimismo, son muy frecuentes las reinfecciones a lo largo de la vida. Esta infección puede ocasionar diferentes cuadros clínicos, siendo la bronquiolitis el más frecuente y relevante entre los casos más graves, pero probablemente el más frecuente sea la infección de vías respiratorias altas. Además, esta infección también es responsable de numerosos episodios de sibilancias recurrentes.

### **2.1.- Bronquiolitis**

La bronquiolitis es la forma clínica secundaria a la infección vírica que con más frecuencia da lugar a cuadros de sibilancias en la infancia. Su abordaje y manejo es dinámico y cambia con el tiempo. VRS causa aproximadamente el 60-70% de todas ellas, seguido por rinovirus (RV), bocavirus humano (HBoV), adenovirus (HAdV) y metapneumovirus (HMPV). Afecta a las vías respiratorias inferiores y, tras un período catarral, cursa fundamentalmente con obstrucción e inflamación de los bronquiolos terminales. Constituye la causa más frecuente de enfermedad respiratoria y hospitalización en menores de 1 año en los países de alta renta (más del 80% son menores de 6 meses). Anualmente, el 10% de todos los menores de 1 año sufren una bronquiolitis, lo que resulta en una importante sobrecarga asistencial en los servicios de atención primaria y urgencias. Alrededor del 1-2% de las bronquiolitis presentan suficiente gravedad como para requerir ingreso hospitalario y de éstas, alrededor de un 10% precisan atención en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), siendo la mayoría de estos casos en población infantil previamente sana.

## **2.2.- Episodios de sibilancias recurrentes**

Similares a la bronquiolitis en su presentación clínica, han sido objeto de numerosos estudios longitudinales con respecto a su evolución a largo plazo. La etiología, al igual que en la bronquiolitis, es vírica y los virus implicados son en primer lugar VRS (40%), seguido muy de cerca por RV (30%), HAdV, HBoV y HMPV y con menor participación del resto de los virus respiratorios (virus de la gripe, virus parainfluenza humanos (HPIV) y coronavirus humanos estacionales). Se trata de episodios de sibilancias a consecuencia de infecciones en pacientes que han presentado algún episodio similar previo, en los primeros 2 años de vida. En población infantil mayor de 3 años de edad, VRS es también un agente desencadenante de crisis asmáticas, aunque en menor proporción que otros virus respiratorios como RV.

## **2.3.- Neumonía**

Es sabido que la etiología vírica está presente entre un 30% y un 50% de las neumonías de forma aislada o en coinfección con bacterias, siendo más frecuente la asociación con virus en la población infantil menor de 3 años. Se encuentran implicados prácticamente todos los virus respiratorios, siendo más frecuentes VRS, HAdV, RV y HBoV. La asociación con sibilancias es el dato que con más frecuencia se relaciona con la etiología vírica de las neumonías.

## **2.4.- Complicaciones a corto plazo**

Las complicaciones más frecuentes a corto plazo son las apneas que pueden ser la sintomatología de debut de la infección por VRS, especialmente en menores de 12 meses de edad, y la insuficiencia respiratoria, que requiere algún tipo de asistencia ventilatoria o suplementación de oxígeno por hipoxemia. Además, se pueden observar: Dificultad en la ingesta de alimento y líquidos, sepsis debida al propio virus, que exige diagnóstico diferencial con sepsis por coinfección o sobreinfección bacteriana y coinfección o sobreinfección por bacterias favorecida por la infección vírica previa que dan lugar a otitis media aguda, otomastoiditis, neumonía y sepsis de origen bacteriano.

## **2.5.- Efectos de la infección por VRS a largo plazo**

La enfermedad grave por VRS en los primeros meses de la vida, en especial si precisa hospitalización, es un factor de riesgo de desarrollo de sibilancias recurrentes en la infancia y posteriormente asma y morbilidad respiratoria hasta la edad adulta.

### 3.- NIRSEVIMAB

#### 3.1.- Eficacia y seguridad.

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina G1 kappa (IgG1 $\kappa$ ) producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante, modificada con una sustitución triple de aminoácidos (YTE) en la región Fc para extender la semivida en suero, que está entre 85 y 117 días. Actúa uniéndose al sitio antigénico  $\emptyset$  de la proteína pre-F bloqueando la fusión celular. Su nombre comercial es Beyfortus, y fue autorizado por el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA el 15 de septiembre de 2022 y aprobado por la Comisión Europea el 31 de octubre de 2022, y por la FDA el 17 de julio de 2023.

La capacidad neutralizante del VRS de nirsevimab es, al menos, 50 veces mayor que palivizumab. Nirsevimab ha demostrado eficacia y seguridad en los ensayos clínicos realizados.

Los primeros datos publicados fueron del estudio fase IIb (Griffin MP, 2020) realizado en pretérminos sanos entre 29 y 34 semanas de gestación, desde noviembre de 2016 hasta noviembre de 2017. A un total de 1453 lactantes se les asignó aleatoriamente recibir nirsevimab (969) o placebo (484) al comienzo de la temporada de VRS. La incidencia de infección respiratoria del tracto inferior (IRTI) debida al VRS atendida médicamente en los 150 días posteriores a su administración fue menor en el grupo que recibió nirsevimab (2,6 % [25 lactantes]) que en el de placebo (9,5% [46 lactantes]), con una eficacia del 70,1 % (intervalo de confianza (IC95 %, 52,3 a 81,2) ( $p < 0,001$ ), así como la incidencia de hospitalización: 0,8 % (8 lactantes) en el grupo que recibió nirsevimab frente al 4,1 % (20 lactantes) en el grupo de placebo, con una eficacia calculada del 78,4 % (IC95 %: 51,9 a 90,3) ( $p < 0,001$ ). Estas diferencias fueron consistentes en todas las ubicaciones geográficas y subtipos A o B del VRS. Los eventos adversos fueron similares en los dos grupos, sin reacciones de hipersensibilidad notables.

El Número Necesario a Inmunizar (NNI) calculado con estos datos para evitar un caso de IRTI por VRS atendida médicamente es de 14, y de 30 para la hospitalización.

Tras el estudio de fase IIb de nirsevimab, en el que todos los lactantes recibieron una dosis fija de 50 mg, los análisis farmacocinéticos y de exposición-respuesta al fármaco indicaron que esta dosis no era la óptima en lactantes que pesaban 5 kg o más. Este hallazgo condujo al desarrollo del régimen de dosificación según el peso de 50 mg para lactantes de  $< 5$  kg y de 100 mg para lactantes de  $\geq 5$  kg, que posteriormente se utilizó para el estudio de fase III MELODY.

En el ensayo MELODY, realizado durante 2019 y 2020 en 1490 pretérminos tardíos (entre 35 y 37 semanas de gestación) y recién nacidos a términos sanos, de los que 994 recibieron nirsevimab y 496 placebo, se observó una eficacia en la prevención de IRTI por VRS que requirió atención médica del 74,5 %, y del 62,1 % para prevenir el ingreso hospitalario en los 150 días posteriores a la administración de nirsevimab, con un excelente perfil de seguridad. No se obtuvo significación estadística en este segundo objetivo (prevención de hospitalizaciones) por la baja incidencia de ingresos por VRS durante la pandemia por SARS-CoV-2, lo que motivó que se suspendiera el reclutamiento (Hammit LI, 2022).

El NNI calculado con estos datos para evitar un caso de IRTI por VRS atendida médicamente es de 26, y de 100 para la hospitalización.

Los datos combinados de los estudios fase IIb (pretérminos entre 29 y 34 semanas de gestación) y la primera cohorte del MELODY (pretérminos  $\geq 35$  semanas de gestación y a término) fueron publicados en 2023 (Simoes EAF). Este análisis estaba preespecificado en el protocolo desde el inicio del desarrollo clínico. Se incluyeron los datos de 2350 lactantes (todos los de MELODY, y los participantes en el fase IIb que recibieron 50 mg pesando menos de 5 kg, emparejados 2:1 con participantes que recibieron placebo, excluyéndose los que recibieron esa dosis pero pesaban  $\geq 5$  kg, ya que los análisis farmacocinéticos y de exposición-respuesta tras el ensayo indicaron que esta dosis no era la óptima en esos lactantes); del total, 1564 recibieron nirsevimab y 786 placebo. El objetivo fue analizar la eficacia combinada de ambos ensayos, además de la eficacia extrapolada en lactantes con enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía congénita o parto prematuro extremo (<29 semanas de edad gestacional) según los datos farmacocinéticos del ensayo de seguridad de fase 2-3 MEDLEY (estudio aleatorizado para recibir una dosis de nirsevimab según peso seguida de cuatro dosis mensuales de placebo, o cinco dosis intramusculares una vez al mes de palivizumab). El criterio principal de valoración fue la incidencia de IRTI por VRS asistida médicamente hasta 150 días después de la dosis. El criterio de valoración secundario de eficacia fue el número de hospitalizaciones por IRTI debida a VRS. También se hizo un análisis exploratorio de la incidencia de IRTI muy grave por VRS, definida como hospitalizados que requirieron oxígeno suplementario o fluidos intravenosos, así como de las IRTI por cualquier causa atendidas médicamente o que precisaron ingreso.

El NNI calculado con estos datos para evitar un caso de IRTI por VRS es de 19 para IRTI atendida médicamente, de 48 para la hospitalización y de 50 para enfermedad grave. El NNI calculado para evitar un caso de IRTI por cualquier causa atendida médicamente es de 15, y de 35 para la hospitalización. Sobre la base de datos farmacocinéticos, un grado



de eficacia similar fue extrapolado a lactantes nacidos extremadamente prematuros, con enfermedad pulmonar crónica o enfermedad cardíaca congénita.

Tras aprobar la FDA el reinicio del reclutamiento en 2021, se reanudó el estudio MELODY, incluyéndose otros 1522 sujetos (segunda cohorte), que se sumaron a los 1490 de la primera cohorte, para un total de 3012, de los que 2009 recibieron nirsevimab y 1003 placebo. En octubre de 2022, en la reunión del Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) se presentaron los datos aportados por las compañías Sanofi y Astra Zeneca, con los nuevos resultados sumando las dos cohortes (MELODY ALL): eficacia en la prevención de infecciones que requirieron atención médica del 76,4 % y del 76,8 % para prevenir el ingreso hospitalario, y del 78,6 % para prevenir ingresos en UCI. Estos datos fueron publicados en abril de 2023 (Muller WJ)

El NNI calculado con estos datos para evitar un caso de IRTI por VRS es de 23 para IRTI atendida médicamente, de 62 para hospitalización y de 71 para enfermedad grave.

A la vez, se presentaron al ACIP también los datos combinados sumando los estudios Fase IIb y MELODY ALL: eficacia en la prevención de infecciones que requirieron atención médica del 79,0 %, del 80,6 % para prevenir el ingreso hospitalario y del 86,2 % para prevenir ingresos en UCI.

Todos esos datos fueron revisados por el grupo de trabajo del ACIP sobre inmunización materna y pediátrica frente al VRS y presentados en la reunión de este organismo del 23 de febrero de 2023. El resultado de eficacia para prevenir ingresos en UCI se modificó al 90,0 %, aunque con un intervalo de confianza más amplio (IC95 %: 16,4 a 98,8). El grupo de trabajo concluyó con una recomendación favorable al uso de nirsevimab para todos los recién nacidos y lactantes menores de 8 meses en su primera temporada del VRS (Jones J. ACIP General Meeting. February 23, 2023).

El NNI calculado con estos datos para evitar un caso de IRTI por VRS es de 20 para IRTI atendida médicamente, de 47 para la hospitalización y de 52 para enfermedad grave.

Queda pendiente la revisión de los datos según la metodología GRADE, el estudio de coste-efectividad y la propuesta de recomendaciones, previstas para junio de 2023, y la votación final del ACIP prevista para octubre de 2023 (Fleming-Dutra K. ACIP General Meeting. February 23, 2023), una vez que el Comité Asesor de Medicamentos Antimicrobianos (AMDAC) de la FDA ha acordado, en su reunión del 8 de junio, recomendar la aprobación de nirsevimab para su uso en neonatos y lactantes en su primera temporada de VRS (<5 kg 50 mg; ≥5 kg 100 mg) por 21 votos a favor y 0 en

contra, y para lactantes menores de 2 años pertenecientes a grupos de riesgo en su segunda temporada de VRS (dosis de 200 mg) por 19 votos a favor y 2 en contra.

Los resultados preliminares del estudio aleatorizado abierto en fase IIIb HARMONIE (Hospitalized RSV Monoclonal Antibody Prevention) se presentaron el 12 de mayo de 2023 en la 41 Reunión Anual de la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas (ESPID) (Drysdale). Es un ensayo clínico llevado a cabo en casi 250 centros de Francia, Alemania y Reino Unido durante la temporada de VRS 2022-2023, en condiciones similares a las que se usaría nirsevimab en la práctica real. El objetivo primario fue determinar la eficacia y la seguridad de una dosis de nirsevimab (<5 kg 50 mg; ≥5 kg 100 mg), en comparación con ninguna intervención (cuidados estándar), para la prevención de hospitalizaciones por IRTI relacionadas con el VRS en lactantes menores de 12 meses que no fueron elegibles para recibir palivizumab, y el objetivo secundario la prevención de hospitalización por casos graves debidos al VRS, definidos por saturación de oxígeno <90 % y necesidad de oxígeno suplementario, y hospitalizaciones por IRTI debida a cualquier causa. El seguimiento de los eventos adversos concluirá a los 12 meses. Se ha realizado un análisis primario del estudio, que incluye 8058 lactantes de hasta 12 meses de edad (4037 recibieron nirsevimab y 4021 cuidados estándar) que fueron a término o prematuros ≥29 semanas de gestación, mostrando los siguientes resultados principales de eficacia en los 180 días tras su administración: 83,21 % (IC95 %: 67,77 a 92,04;  $p < 0,001$ ) para hospitalizaciones debidas al VRS (11 casos en grupo de nirsevimab, 60 en el otro grupo); 75,71 % (IC95 %: 32,75 a 92,91,  $p < 0,001$ ) frente a hospitalizaciones de casos graves debidos al VRS (5 casos en grupo de nirsevimab, 19 en el otro grupo), y 58,04 % (IC95 %: 39,69 a 71,19;  $p < 0,001$ ) para hospitalizaciones por IRTI debida a cualquier causa. Con estos datos, el NNI calculado es de 82 para evitar una hospitalización y de 285 para evitar una hospitalización con cuadro grave. El perfil de seguridad ha sido favorable y consistente con los datos ya presentados en los diferentes estudios pivotaes. Con estos resultados, se puede inferir que la carga general en los sistemas sanitarios y sus costes asociados podría reducirse significativamente si todos los lactantes reciben nirsevimab.

También en ESPID 2023 se presentó un nuevo análisis del ensayo MELODY que muestra una incidencia similar de virus respiratorios distintos al VRS entre los participantes que recibieron nirsevimab y los que recibieron placebo, lo que sugiere que no se reemplaza el VRS con otros virus después de la administración de nirsevimab (Aksyuk).

### **3.2.- Presentación y vía de administración.**

Se presenta en jeringa precargada de 0,5 ml (50 mg) y 1 ml (100 mg). Se administra por vía intramuscular. Se administra mediante una única inyección intramuscular antes del inicio de la temporada en lactantes o en el momento del nacimiento en el caso de los nacidos durante la temporada de VRS, siendo la dosis recomendada de 50 mg para niños que pesen menos de 5 kg y de 100 mg para niños que pesen 5 kg o más. Para los niños de riesgo en su segunda temporada de VRS, la dosis recomendada es de 200 mg (dos dosis de 100 mg, coadministradas).

## **4.- ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE NIRSEVIMAB (CAV-AEP/ WEB ANDAVAC)**

### ***¿QUÉ NIÑOS DEBEN RECIBIR NIRSEVIMAB, CUÁNDO Y DÓNDE?***

En las [instrucciones del Ministerio de Sanidad](#), se muestran qué niños son los que se puede beneficiar de esta medida preventiva:

**1.- Se administrará nirsevimab a la población infantil con alto riesgo de enfermedad grave por VRS, entre los que se incluyen:**

- a) Prematuros de menos de 35 semanas (incluyendo los de edad gestacional menor de 29 semanas), una sola dosis antes de cumplir 12 meses de edad.
- b) Pacientes con cardiopatías congénitas con afectación hemodinámica significativa cianosantes o no cianosantes.
- c) Pacientes con displasia broncopulmonar.
- d) Pacientes con otras patologías de base que suponen un gran riesgo para padecer bronquiolitis grave por VRS, como son aquellos con inmunodepresión grave (enfermedades oncohematológicas; inmunodeficiencias primarias sobre todo combinadas y agammaglobulinemia congénita; tratamiento con inmunosupresores de forma continuada), errores congénitos del metabolismo, enfermedades neuromusculares y pulmonares graves, síndromes genéticos con problemas respiratorios relevantes, síndrome de Down, fibrosis quística y aquellos en cuidados paliativos.

En los pacientes con condiciones de riesgo b, c y d se administrará nirsevimab antes de cada temporada de VRS antes de cumplir los 24 meses de edad en el momento de recibir la inmunización.

## **2.- Inmunización de los menores de 6 meses al inicio o durante la temporada de VRS.**

Se recomienda para la temporada 2023-2024, la administración de nirsevimab a los menores de 6 meses nacidos a partir del 1 abril de 2023 y hasta el 31 de marzo de 2024. Se priorizará la inmunización de los nacidos durante la temporada y los nacidos previamente se inmunizarán lo antes posible (mes de octubre).

### **Otras recomendaciones:**

1. Se deberá intentar inmunizar a la mayoría de la población diana al principio de la temporada de VRS (en el mes de octubre). Asimismo, los nacidos durante la temporada (octubre a marzo) deberán recibir nirsevimab de manera muy precoz preferiblemente en las primeras 24-48 horas tras el nacimiento, debido a la mayor gravedad de la enfermedad de VRS en los primeros días de vida. Si no es posible, se deberá administrar a la mayor brevedad.

2. Cada dosis de nirsevimab administrada, tanto en Atención Primaria como en hospitales, y del ámbito público y privado, ha de registrarse en el sistema de información (o registro) de vacunaciones. Esto es necesario tanto para poder realizar acciones de captación activa cuando sea necesario como para evaluar el impacto.

3. Es recomendable trasladar la importancia de establecer medidas de seguimiento del impacto de la utilización de nirsevimab y otras futuras estrategias de inmunización pasiva sobre la enfermedad por VRS.

No obstante, estamos pendientes de la instrucción de la Dirección General de Salud Pública para comprobar si se establecen algunos matices y cambios en el programa de inmunización en nuestra comunidad, así como el lugar y el momento en el que se realizará la inmunización.

## **PREGUNTAS FRECUENTES SOBRE LA PREVENCIÓN DE LA BRONQUIOLITIS POR VRS EN LACTANTES. WEB ANDAVAC.**

### ***¿Qué es Nirsevimab?***

Es un anticuerpo monoclonal dirigido específicamente para la neutralización de virus

respiratorio sincitial (VRS). Estos anticuerpos no proceden de donaciones de otras personas, sino que se fabrican en el laboratorio. Este anticuerpo mantiene niveles plasmáticos suficientes para neutralizar al VRS durante al menos 6 meses desde su administración. En los ensayos clínicos realizados, se ha observado una eficacia superior al 80 % para la prevención de la hospitalización de bronquiolitis por VRS.

### ***¿Cuál es su presentación?***

Nirsevimab se presenta en jeringa precargada. NO se debe agitar. NO precisa dilución.

Las presentaciones disponibles son:

- **Beyfortus 50 mg:**
  - En jeringa precargada, con émbolo morado.
  - Contiene 50 mg de nirsevimab en 0,5 ml (100 mg/ml).
  - Para lactantes con menos de 5 kg de peso.
- **Beyfortus 100 mg:**
  - En jeringa precargada, con émbolo azul claro.
  - Contiene 100 mg de nirsevimab en 1 ml (100 mg/ml).
  - Para lactantes de 5 kg o más de peso.

### ***¿Necesita consentimiento informado o prescripción facultativa para su administración?***

No es preciso, tal y como ocurre con las vacunas de calendario.

### ***¿Se puede administrar nirsevimab con el resto de vacunas del calendario?***

Si, se pueden administrar conjuntamente con vacunas habituales de la primera infancia, como la vacuna hexavalente, la vacuna del neumococo conjugada, las vacunas frente a meningococo B, C y ACWY, la vacuna triple vírica, la vacuna de la varicela, las vacunas antigripales, las vacunas frente a COVID-19 y la vacuna oral del rotavirus.

### ***¿Pueden recibir nirsevimab los lactantes que han pasado la infección por VRS previamente?***

Si, pueden recibirlo. Aquellos lactantes con indicación de recibir nirsevimab que hayan pasado una o varias infecciones previas por VRS (antígeno o PCR positiva),

independientemente de su gravedad, antes de haber recibido el fármaco, podrán recibirlo si tienen indicación. Por ejemplo, si ha nacido en septiembre de 2023, ha pasado una infección por VRS en noviembre 2023, y acude a recibir nirsevimab una semana después de la infección, puede recibirlo.

### ***¿Cómo se conserva Nirsevimab?***

Se debe conservar en nevera entre 2 y 8°C. No se debe congelar. Se puede mantener a temperatura ambiente (20°C – 25°C) protegido de la luz durante un máximo de 8 horas. Después de este tiempo, la jeringa se debe desechar.

### ***¿Cómo se debe manejar la jeringa de nirsevimab?***

La jeringa precargada de nirsevimab (Beyfortus) se debe manejar de la siguiente forma:

1º Sostener el bloqueo Luer en una mano (evitar sostener la varilla del émbolo o el cuerpo de la jeringa), desenroscar la cápsula de cierre de la jeringa girándola con la otra mano en sentido contrario a las agujas del reloj.

2º Colocar una aguja de bloqueo Luer a la jeringa precargada girando suavemente la aguja en el sentido de las agujas del reloj sobre la jeringa precargada hasta que se note una ligera resistencia.

3º Sostener el cuerpo de la jeringa con una mano y tirar con cuidado del capuchón de la aguja directamente con la otra mano. No sostener la varilla del émbolo mientras se retira la cubierta de la aguja o el tapón de goma, que podría moverse. No tocar la aguja ni dejar que toque ninguna superficie. No volver a tapar la aguja ni la desprenda de la jeringa.

### ***¿Cuáles son las reacciones adversas más frecuentes con niservimab?***

La reacción adversa más frecuente es la erupción (0,7 %) que se produce en los 14 días posteriores a la dosis. La mayoría de los casos son de intensidad leve a moderada. Además, puede aparecer fiebre y reacción en el lugar de la inyección en un 0,6 % y un 0,4 % respectivamente, dentro de los 7 días posteriores a la dosis. Las reacciones en el lugar de la inyección no fueron graves.

***¿Cuándo está contraindicado nirsevimab?***

Como cualquier fármaco, se contraindica si existe hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (L-histidina, hidrocloreuro de L-histidina, hidrocloreuro de L-arginina, sacarosa, polisorbato 80).

## **Bibliografía. -**

Andavac. Preguntas frecuentes. Profesionales. Prevención de la bronquiolitis por VRS en lactantes. Disponible en: <https://www.andavac.es/stop-bronquiolitis-profesionales/preguntas-frecuentes-vrs/>

Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Virus respiratorio sincitial. Manual de inmunizaciones en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; ago/2023.. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-33>

Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Noticias sobre vacunas. Ministerio de sanidad: recomendaciones de uso de nirsevimab contra el vrs en la temporada 2023-24. 31 julio 2023. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/vrs-nirsevimab-ministerio-de-sanidad-jul2023>

Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Noticias sobre vacunas. Nirsevimab: ¿cómo administrarlo?, aspectos prácticos. 07 agosto 2023. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/vrs-nirsevimab-como-se-administra>

Grupo de Trabajo utilización de nirsevimab frente a infección por virus respiratorio sincitial 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. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Nirsevimab.pdf>