

CARTA CIENTÍFICA

Nota del Grupo de Trabajo (GT) de Patología Respiratoria de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP). Nirsevimab: nueva perspectiva ante virus respiratorio sincitial (VRS)

Natalia Paniagua¹, Esther Pérez², Grupo de Trabajo (GT) de Patología Respiratoria de la Sociedad Española de Pediatría

¹Hospital Universitario Cruces. Bizkaia. ²Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la principal causa de infecciones agudas epidémicas en la población infantil, especialmente bronquiolitis y neumonía, sin olvidar la importante repercusión que tiene en población adulta mayor de 65 años y en personas con comorbilidades^(1,2). Antes de los dos años de vida, la mayoría de los niños se infectan por VRS y se estima que hasta un 14% precisa atención médica durante el primer año de vida. Supone la causa más común de hospitalización en lactantes y, a nivel mundial, es la segunda causa de muerte en menores de un año, especialmente en países de recursos limitados y en lactantes con factores de riesgo⁽²⁻⁴⁾. Asimismo, la infección por VRS se ha relacionado con sibilancias recurrentes a largo plazo, función pulmonar reducida y un aumento de la utilización de recursos sanitarios^(4,5).

En nuestro medio, las infecciones por VRS suponen anualmente una importante sobrecarga asistencial todos los inviernos, llegando a poner en jaque a los sistemas sanitarios durante las semanas de mayor presión de la onda epidémica. Tanto en Atención Primaria como en los servicios de Urgencias pediátricas, aumenta la frecuentación por el gran número de primeras visitas y reconsultas. En Hospitalización y Unidades de Cuidados Intensivos supone un alto índice de ocupación, llegando en ocasiones a tener que ocupar camas de otros servicios y suspender cirugías programadas. La infección por VRS implica, asimismo, un importante gasto sociosanitario con un impacto negativo en la calidad de

vida de los pacientes y sus familias. En los últimos años, se han producido también cambios epidemiológicos debidos a la expansión de COVID-19, con brotes de bronquiolitis en meses no habituales y ondas epidémicas que en algunas regiones de España han sido más intensas que en los años pre-pandemia⁽⁶⁾.

Por lo tanto, VRS representa una emergencia de salud pública. Actualmente no existe una vacuna eficaz frente a este virus. Se han realizado numerosos esfuerzos en este sentido desde la década de los años 60⁽⁷⁾. Una alternativa es la inmunoprofilaxis pasiva mediante la administración de anticuerpos neutralizantes. En 2002 se aprobó palivizumab para lactantes con factores de riesgo (prematuridad y enfermedades crónicas). Sin embargo, el elevado coste y su administración mensual (al menos cinco dosis), no ha permitido utilizarlo como profilaxis universal. En 2017 se describió el anticuerpo monoclonal humanizado nirsevimab, de clase IgG, que presenta una potencia y actividad 50 veces superior al palivizumab con una vida media de como mínimo 5 meses, por lo que una única dosis protege durante la estación VRS. Actúa uniéndose al sitio antigénico Ø de la proteína F (pre-fusión) del VRS (tanto A como B), bloqueando la fusión del virus con células del árbol respiratorio^(1,8,9).

Varios ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo han mostrado la eficacia y seguridad de nirsevimab en la prevención tanto de la enfermedad como en los ingresos hospitalarios asociados a VRS de prematuros y nacidos a término, tanto sanos como con enfermedades cardiopulmonares asociadas. Se ha observado un 70,1% menos de casos de infecciones de vías respiratorias inferiores por VRS que precisan atención médica en el grupo de nirsevimab que en el grupo placebo. La incidencia de hospitalización asociada a infección por VRS fue un 78,4% menor en el grupo de nirsevimab que en el grupo placebo^(1,10,11). Sin embargo, no confiere una protección esterilizante ni tampoco parece comprometer la inmunidad humoral a largo plazo⁽¹⁰⁾.

Recibido el 20 de diciembre de 2023

Aceptado el 20 de diciembre de 2023

Dirección para correspondencia:

Dra. Natalia Paniagua

Correo electrónico: nataliamarta.paniaguacalzon@osakidetza.eus

Aún no se disponen de datos de estudios de coste-efectividad en España y la extrapolación de los resultados obtenidos en otros países debe realizarse con cautela. Respecto a la seguridad, la evidencia disponible indica que es un fármaco bien tolerado y seguro. Si bien los datos de seguimiento de seguridad más allá de 360 días son limitados. Según la ficha técnica, la reacción adversa más frecuente (0,7%) en los ensayos clínicos fue erupción cutánea en los 14 días posteriores a la administración, de intensidad leve a moderada. Además, se han notificado fiebre y dolor en el lugar de la inyección en los 7 días posteriores a la administración. Todas ellas se han reportado como poco frecuentes (< 1%) y no graves^(1,13).

La aparición de nirsevimab ha supuesto un cambio de paradigma en la estrategia preventiva. Ha abierto la posibilidad de realizar inmunoprofilaxis pasiva de forma universal a todos los lactantes sanos para prevenir infecciones en la época de mayor riesgo de cuadros graves. Su utilización a nivel poblacional para la prevención primaria de la enfermedad por VRS durante el primer año de vida (primera temporada de exposición al virus) persigue el mismo objetivo de prevención primaria que el resto de las vacunas pediátricas^(8,9,14).

La aprobación para su uso en la Unión Europea por parte de la Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency*, EMA) a finales de 2022 ha permitido que se pueda emplear de forma amplia en esta primera estación epidémica de 2023-2024 en España. La Asociación Española de Pediatría fue la primera sociedad científica mundial en recomendar la inclusión de nirsevimab como inmunización sistemática para recién nacidos y menores de 6 meses, y anualmente a menores de 2 años con enfermedades que aumenten el riesgo de infección grave por VRS, tal y como se recoge en el Calendario de Inmunizaciones publicado el 01/01/2023⁽¹⁵⁾. La Administración de Medicamentos y Alimentos Americana lo autorizó en julio de 2023 y se han realizado recomendaciones de uso tanto por el Ministerio de Sanidad español, a través del grupo de expertos de la Dirección General de Salud Pública, como por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades en Estados Unidos^(1,8,9,15).

Desde el punto de vista epidemiológico, el uso de nirsevimab para la inmunización pasiva frente a VRS de una proporción de la población infantil podría tener repercusiones, como el potencial retraso en la adquisición de la infección por VRS. Sin embargo, se esperaría una menor gravedad, al adquirirse la enfermedad con mayor edad y por una potencial inducción de inmunidad activa al no impedir nirsevimab cierta replicación vírica^(1,12).

Teóricamente, el uso de nirsevimab podría ocasionar una presión selectiva sobre VRS para la selección de mutaciones de escape que confieren resistencia o menor neutralización por nirsevimab, tal como se ha podido observar *in vivo* e *in vitro* para diferentes anticuerpos monoclonales. Por ello se debe hacer especial hincapié en la vigilancia epidemiológica que incluya la caracterización molecular de las cepas circulantes para detectar cambios en la glicoproteína de unión que induzcan escape inmune, especialmente en aquellos casos donde hay fracasos de la inmunoprofilaxis recibida. De esta manera se podrá tener una respuesta de salud pública adecuada^(1,16).

Asimismo, la inmunización frente a VRS puede resultar en un menor uso de antimicrobianos frente a infecciones coincidentes o subsecuentes a la infección por VRS, como

la otitis, contribuyendo también a un menor desarrollo de resistencias antimicrobianas^(1,17).

Cabe destacar que se están desarrollando otras estrategias pasivas como la protección a través de la vacunación de la madre embarazada, que supondrá una alternativa adicional. Asimismo, se han aprobado dos vacunas para adultos mayores de 60 años, y existen más de 30 candidatas en diferentes fases de desarrollo clínico. Las líneas de trabajo de futuro se dirigen hacia la posibilidad de una estrategia mixta: empleo de inmunidad pasiva en menores de 6 meses (ya que es probable que su sistema inmune inmaduro no responda a una vacuna), combinado con el desarrollo de una vacuna-vector eficaz en lactantes mayores^(7,14).

Sin embargo, para que estos avances sean efectivos, es esencial que se implementen adecuadamente. En el caso de nirsevimab, la implantación en España no ha sido homogénea y en algunas comunidades se ha iniciado de forma tardía, por lo que quizás haya que esperar a la siguiente epidemia para conocer el potencial máximo protector de esta medida, en todos los niveles asistenciales y, con especial interés, en nuestros servicios de Urgencias pediátricos. Por ahora, queda pendiente valorar el impacto real que ha tenido su introducción al final de esta epidemia 2023-2024.

Esta nueva estrategia preventiva frente a VRS resulta muy prometedora para todos los pediatras y, en especial, para los pediatras de Urgencias que, año tras año, nos enfrentamos a la sobrecarga asistencial que condiciona la bronquiolitis, y otras infecciones por VRS, con la frustración añadida de las escasas herramientas terapéuticas eficaces disponibles, apoyados únicamente en medidas de soporte de menor o mayor intensidad⁽¹⁵⁾.

Sin embargo, no debemos olvidar, ni tampoco las instituciones, que las medidas de prevención y protección habituales a los lactantes frente a las infecciones víricas deben recomendarse con la misma intensidad, ya que puede haber cepas de VRS que se escapen a la inmunización y que otros virus respiratorios sigan circulando⁽⁷⁾. Medidas como el lavado de manos, evitar lugares concurridos y distanciamiento social en caso de enfermedad deben seguir tan vigentes como siempre, para proteger a los más pequeños.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Francisco L, Cruz-Cañete M, Pérez C, Couceiro JA, Otheo E, Launes C, et al. Nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in children. Statement of the Spanish Society of Paediatric Infectious Disease (SEIP). *An Pediatr (Engl Ed)*. 2023; 99(4): 257-63.
3. Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, Korsten K, Langedijk AC, van de Ven PM, et al.; RESCEU Investigators. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med*. 2023; 11(4): 341-53.
4. Weinberg GA. Respiratory syncytial virus mortality among young children. *Lancet Glob Health*. 2017; 5: e951-2.

5. Mejias A, Rodriguez-Fernandez R, Peeples ME, Ramilo O. Respiratory Syncytial Virus Vaccines: Are We Making Progress? *Pediatr Infect Dis J.* 2019; 38(10): e266-9.
6. Montejo M, Sánchez A, Paniagua N, Saiz-Hernando C, Benito J. Reducción de la tasa de incidencia de bronquiolitis aguda y de las hospitalizaciones asociadas a la enfermedad, durante la pandemia de COVID-19. *An Pediatr (Barc).* 2022; 96(6): 537-9.
7. Venkatesan P. Nirsevimab: a promising therapy for RSV. *Lancet Microbe.* 2022; 3(5): e335.
8. Sánchez Luna M, Fernández Colomer B, Couce Pico ML; en representación de la Junta Directiva de la Sociedad española de Neonatología SENEÓ Comisión de Infecciones SENEÓ y Comisión de Estándares de SENEÓ. Recommendations of the Spanish Society of Neonatology for the prevention of severe respiratory syncytial virus infections with nirsevimab, for the 2023-2024 season. *An Pediatr (Engl Ed).* 2023; 99(4): 264-5.
9. Reina J, Iglesias C. Nirsevimab: hacia la inmunización universal de la población infantil frente al virus respiratorio sincitial. *Vacunas.* 2023; 24(1): 68-73.
10. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al.; Nirsevimab Study Group. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med.* 2020; 383(5): 415-25.
11. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Dagan R, et al.; MELODY Study Group. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2023; 388(16): 1533-4.
12. Strine MS, Wilen CB. Game over for RSV? *Sci Immunol.* 2023; 8(84): eadi8764.
13. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al; MEDLEY Study Group. Safety of nirsevimab for RSV in infants with heart or lung disease or prematurity. *N Engl J Med.* 2022; 386(9): 892-4.
14. Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, Flanagan K, Martinon Torres F, Tsolia M, et al. RSV Prevention in All Infants: Which Is the Most Preferable Strategy? *Front Immunol.* 2022; 13: 880368.
15. Iofrio de Arce A, Álvarez García FJ; en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Nirsevimab and other strategies for the prevention of RSV infection. *An Pediatr (Engl Ed).* 2023; 99(4): 221-3.
16. Zhu Q, Lu B, McTamney P, Palaszynski S, Diallo S, Ren K, et al. Prevalence and significance of substitutions in the fusion protein of respiratory syncytial virus resulting in neutralization escape from antibody MEDI8897. *J Infect Dis.* 2018; 218(4): 572-80.
17. Ludlow M. Respiratory syncytial virus infection in the modern era. *Curr Opin Infect Dis.* 2023; 36(3): 155-63.

ANEXO 1. Miembros del Grupo de Trabajo de Patología Respiratoria de SEUP (orden alfabético).

- Alonso, María del Mar. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
- Andina, David. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid
- Bustamante, Sandra. Hospital Universitari MútuaTerrassa. Terrassa, Barcelona
- Claret, Gemma. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona
- González, Enrique. Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón
- González, Javier. Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón
- Khodayar, Parisá. Hospital Clínico Universitario de Valencia
- Lera, Esther. Hospital Universitario Vall d' Hebron. Barcelona
- Martínez, Ana. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia
- Ovelar, Nerea. Hospital Universitario Donostia. Donosti
- Paniagua, Natalia. Hospital Universitario Cruces. Bizkaia
- Pavlovic, Svetlana. Hospital Universitario Materno-Infantil de Las Palmas. Canarias
- Pérez, Ana. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada
- Pérez, Cristina. Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena. Murcia
- Pérez, Esther. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid
- Pons, Sara. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia
- Ruiz, Lucía. Hospital Universitario Basurto. Bilbao
- Soriano, Marta. Hospital Universitari Son Espases. Mallorca