Vista creada el 23/04/2024 a las 11:53 h

MANUAL DE VACUNAS EN LÍNEA DE LA AEP

43. Virus respiratorio sincitial

SECCIÓN IV. Inmunizaciones de la A a la Z

Actualizado en marzo de 2024

Capítulo 43 - Virus respiratorio sincitial

1. Puntos clave
2. Introducción
3. Epidemiología de la enfermedad
4. Tipos de inmunización, composición y presentación
5. Inmunogenicidad, eficacia y efectividad
6. Vías de administración
7. Indicaciones y esquemas de inmunización
8. Efectos adversos
9. Precauciones y contraindicaciones
10. Interacciones con otros medicamentos
11. Otras estrategias de inmunoprevención
12. Bibliografía
13. Enlaces de interés
14. Historial de actualizaciones
15. Tablas y figuras incluidas en el capítulo:

Tabla 43.1. Resultados estudio fase IIb de Nirsevimab
Tabla 43.2. Resultados estudio MELODY de Nirsevimab
Tabla 43.3. Resultados de eficacia de nirsevimab combinando los estudios fase IIb y MELODY (cohorte 2019-2020)
Tabla 43.4. Resultados combinado los estudios fase IIb y MELODY all de Nirsevimab

Figura 43.1. Estructura del virus respiratorio sincitial
Figura 43.2. Formación de los sincitios
Figura 43.3. Configuración de las formas pre-F y pos-F
Figura 43.4. Sitios antigénicos y capacidad de generar anticuerpos neutralizantes de las formas pre-F y pos-F
Figura 43.5. Resultados de eficacia de nirsevimab del estudio MELODY (cohorte total)
Figura 43.6. Resultados estudio MATISSE

Sugerencia para la citación: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Virus respiratorio sincitial. Manual de inmunizaciones en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; mar/2024. [consultado el dd/mmm/aaaa]. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-33

?

1. Puntos clave

- A pesar de la gran carga de enfermedad asociada al virus respiratorio sincitial (VRS), y después de más de 60 años de investigación, no existe todavía una vacuna autorizada. Sin embargo, contamos con dos anticuerpos monoclonales como medida de prevención mediante inmunización pasiva.
- Palivizumab, aprobado en 1998, está autorizado para su uso en pretérminos ?35 semanas de gestación, y en niños menores de 2 años de edad con displasia broncopulmonar o con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa.
- Nirsevimab, aprobado por la EMA el 4 de noviembre de 2022, está autorizado para todos los recién nacidos y lactantes, tanto sanos como de riesgo, durante su primera temporada del VRS.
- Nirsevimab ha demostrado seguridad y eficacia en los estudios publicados, tanto en la prevención de infecciones del tracto respiratorio inferior atendidas medicamente como las que requieren hospitalización.
- La vida media prolongada de nirsevimab hace que, con una sola inyección intramuscular al inicio de la temporada, se cubra toda la estación del VRS. Además, puede ser coadministrado con cualquier vacuna pediátrica.

?

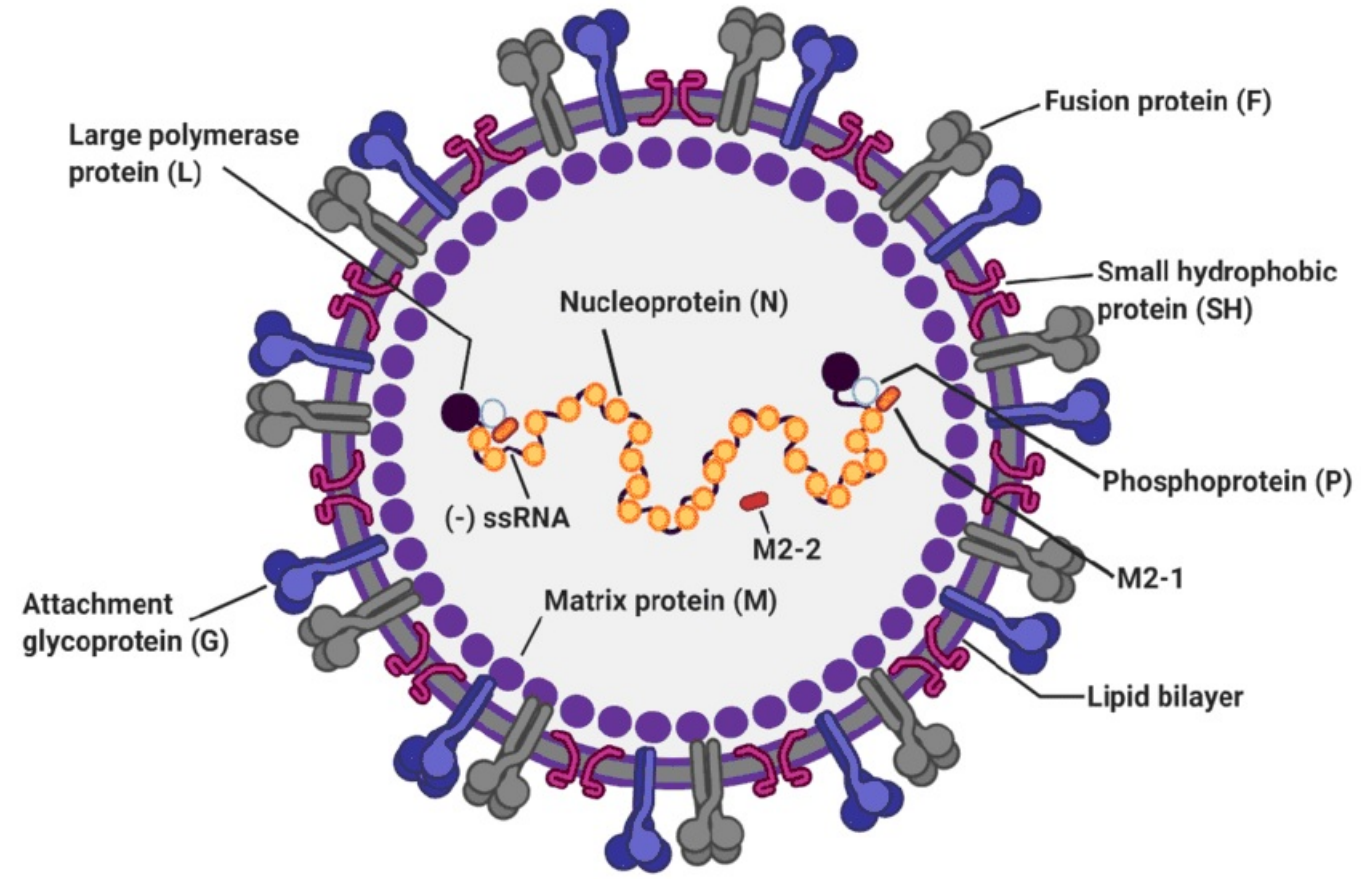
2. Introducción

El virus respiratorio sincitial (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 (figura 43.1), 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:

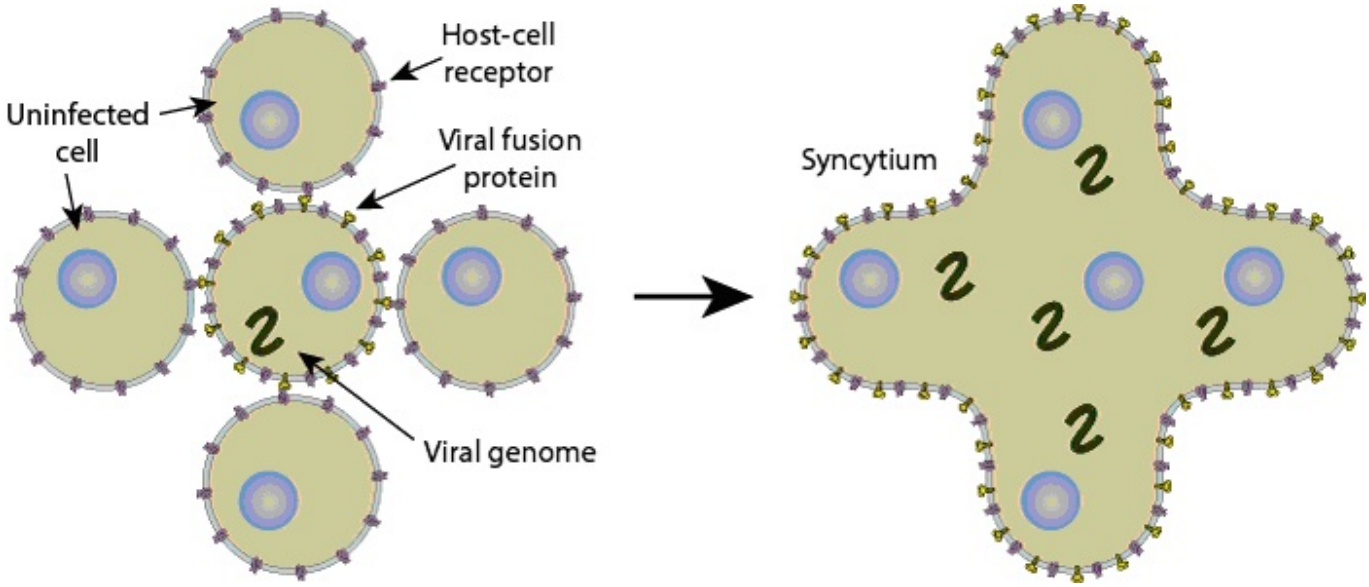
- Glucoproteína G, responsable de la adhesión a las células ciliadas de las vías respiratorias y las células planas de los alveolos pulmonares (neumocitos tipo 1). La variabilidad antigénica entre los grupos A y B está determinada por las diferencias en esta glicoproteína
- Glucoproteína F, responsable 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 (figura 43.2)
- Proteína SH, cuya función es poco conocida actualmente

Figura 43.1. Estructura del virus respiratorio sincitial.



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

Figura 43.2. Formación de los sincitios.



Tomada de ViralZone

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

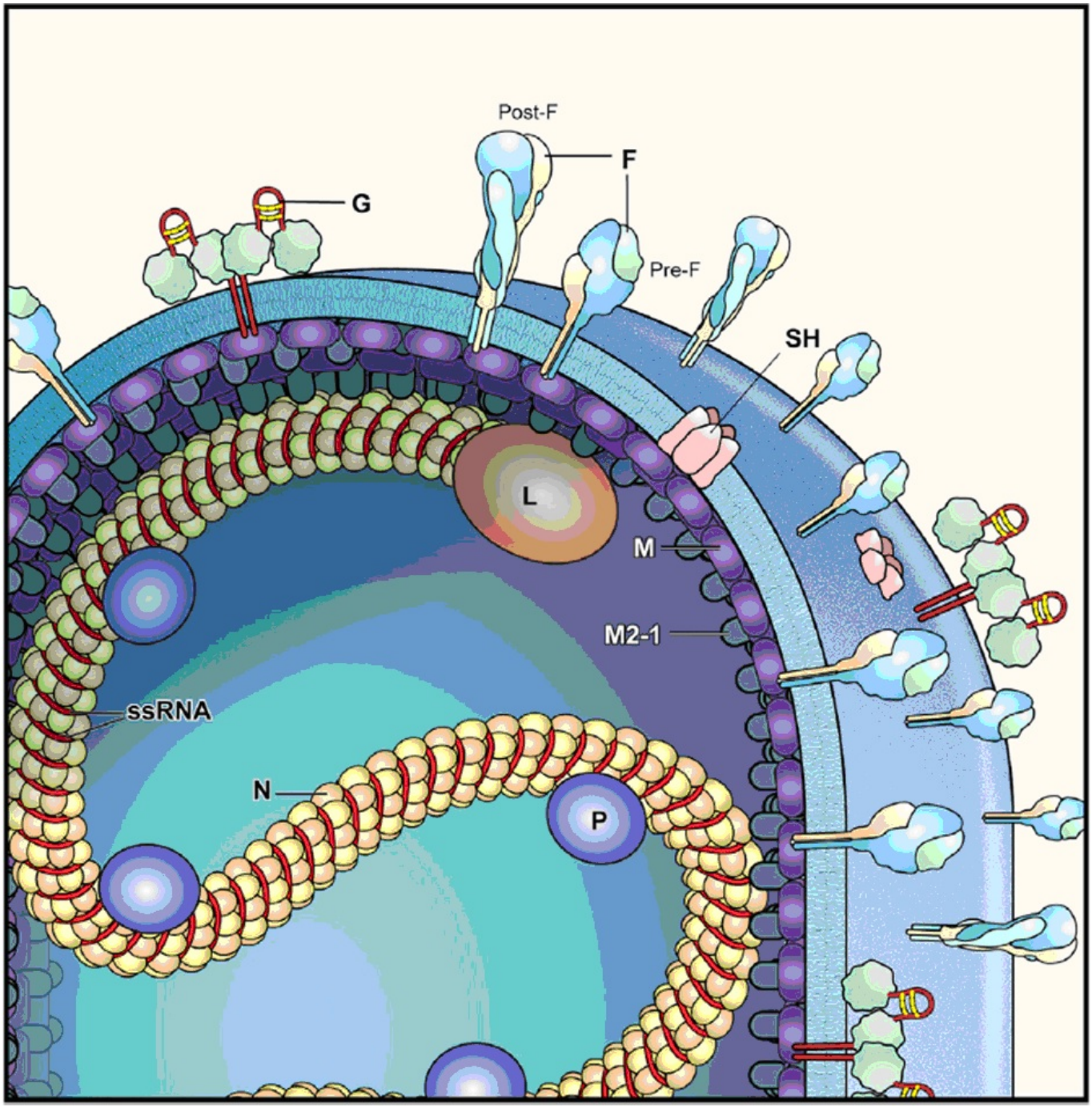
altamente conservada dentro y entre los subtipos A y B del VRS, y debido a sus 6 sitios antigénicos provocan la producción de altas concentraciones de anticuerpos neutralizantes (?90 % de estos se dirigen contra esta proteína).

La glucoproteína F, a su vez, se puede presentar adoptando dos conformaciones espaciales diferentes en el mismo virus (figura 43.3):

- Prefusión (pre-F): cuando predomina esta forma, el virus adopta una forma filamentosa, convirtiéndole en altamente infectivo. De los 5 principales sitios de neutralización (Ø, II, III, IV y V) presentes en la superficie pre-F, Ø 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 avidez (figura 43.4).

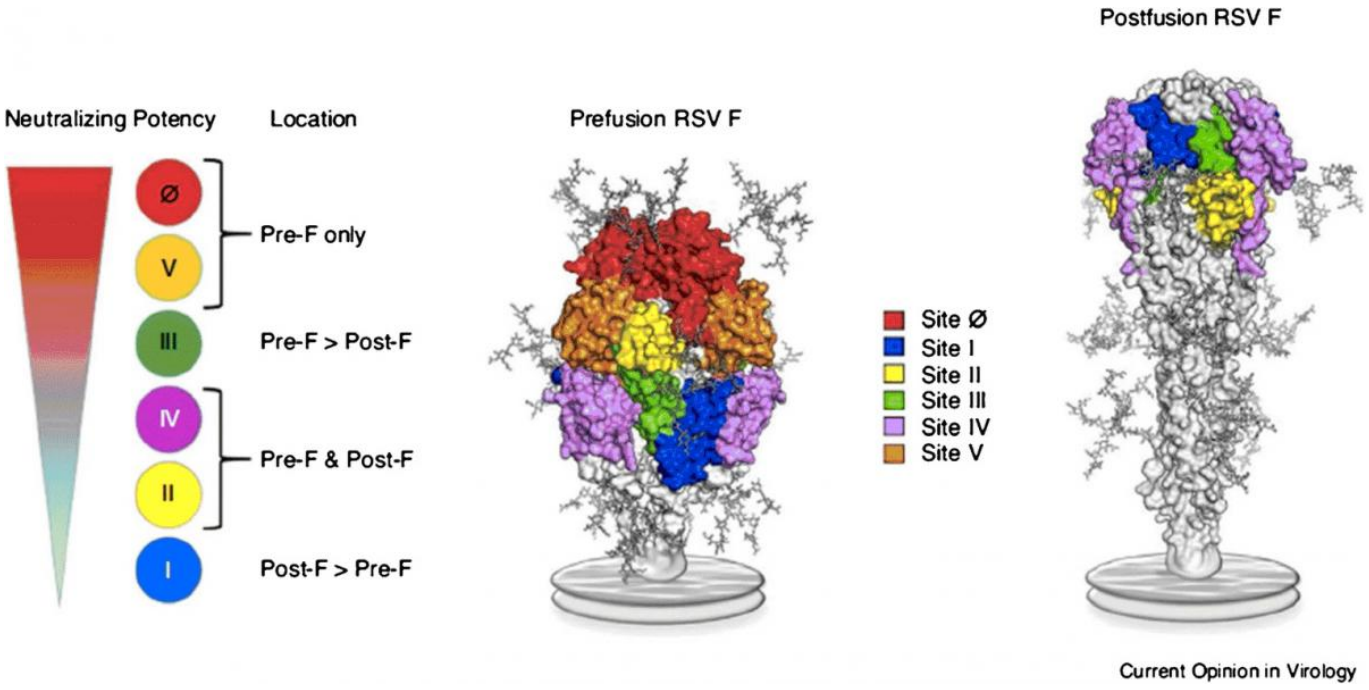
- Posfusión (pos-F): forma predominante en la configuración esférica del VRS, sin exposición de los sitios antigénicos superiores Ø y V que son objetivo de anticuerpos neutralizantes, lo cual ayuda al virus a evadir al sistema inmune. Una vez plegada, no puede volver a la configuración pre-F (figura 43.4).

Figura 43.3. Configuración de las formas pre-F y pos-F.



Tomada de Ruckwardt TJ, *et al*. Immunity. 2019;51:429-42.

Figura 43.4. Sitios antigénicos y capacidad de generar anticuerpos neutralizantes de las formas pre-F y pos-F.



Tomada de Graham BS. Curr Opin Virol. 2017;23:107-12.

2

3. Epidemiología de la enfermedad

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.

En menores de 5 años, una revisión sistemática estimó que, globalmente, el VRS originó en 2019 unos 33 millones de infecciones respiratorias del tracto inferior (IRTI) (tasa de incidencia mundial estimada de 94,6 por 1000 lactantes al año), 3,6 millones de hospitalizaciones (tasa de 15,9 ingresos por 1000 lactantes al año), unas 26 300 muertes intrahospitalarias y unos 101 000 fallecimientos totales atribuibles al VRS (el 2,2 % de muertes en el mundo en este grupo de edad son debidas al VRS, es decir, uno de cada 50 fallecimientos). Tanto las hospitalizaciones como las muertes fueron más frecuentes en los menores de 6 meses de edad: 6,6 millones de IRTI, con 1,4 millones de ingresos hospitalarios (60 % fueron de menores de 3 meses), 13 300 muertes intrahospitalarias y unas 45 700 muertes (el 0,7 % de muertes en el mundo hasta los 28 días de vida son atribuibles al VRS; entre los 28 días y los 6 meses de edad, el 3,6 %, es decir, uno de cada 28 fallecimientos). Por cada muerte intrahospitalaria por IRTI asociada al VRS, se estima que en la comunidad ocurren aproximadamente tres muertes más atribuibles al VRS. Más del 95 % de los episodios de IRTI y más del 97 % de las muertes atribuibles al VRS en todas las franjas de edad ocurrieron en países con menor índice de desarrollo humano (Li Y, 2022).

Gracias, entre otros factores, a las medidas no farmacológicas de contención frente a la pandemia por SARS-CoV-2, durante los meses fríos de la temporada 2020-2021 apenas aparecieran casos de infección por VRS en ambos hemisferios. Sin embargo, sí ocurrieron epidemias de mayor o menor intensidad durante los meses cálidos, coincidiendo con la relajación de dichas medidas.

El Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) publicó el 12 de diciembre de 2022 un documento de evaluación de riesgos, advirtiendo de la alta probabilidad de que se observara un incremento significativo en la presión asistencial sobre los sistemas de salud de la UE/EEE en las siguientes semanas y meses, debido al aumento en las hospitalizaciones pediátricas por VRS desde finales de octubre de 2022, a partir de la semana 47, siendo la incidencia mayor y de aparición más temprana que en el período previo a la pandemia, coincidiendo además con la circulación simultánea de otros patógenos respiratorios como el virus de la gripe y el SARS-CoV-2.

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.

Supone la 2.ª causa de mortalidad de causa infecciosa a nivel global en niños de 1 a 12 meses, solo por detrás del paludismo. Además, cada vez se describe más su impacto en la población adulta, especialmente en mayores de 65 años, donde el VRS es responsable de aproximadamente 1,5 millones de episodios de infección respiratoria de vías bajas.

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.

?

4. Tipos de inmunización, composición y presentación

Actualmente están aprobados 2 anticuerpos monoclonales para la prevención pasiva de la enfermedad por VRS: palivizumab (Synagys, 1998) y nirsevimab (Beyfortus, recomendado 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).

- Palivizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido por tecnología de ADN recombinante en células huésped de mielomas de ratón, que contiene un 95 % de secuencia genética idéntica a la humana, y el 5 % restante de origen murino. Actúa uniéndose a la proteína F del VRS, inhibiendo la fusión celular. Tiene una vida media de 20 días. Se presenta en viales de 0,5 ml (50 mg) y 1 ml (100 mg).

- Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina G1 kappa (IgG1?) 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 Ø de la proteína pre-F bloqueando la fusión celular. Se presenta en jeringa precargada de 0,5 ml (50 mg) y 1 ml (100 mg).

?

5. Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Los niveles séricos alcanzados por ambos anticuerpos monoclonales son similares, pero la capacidad neutralizante de nirsevimab es, al menos, 50 veces mayor que palivizumab. En un análisis conjunto de los datos del ensayo en fase IIb (análisis explotratorio post-hoc -no preespecificado- tras completar el estudio) y del ensayo MELODY (fase III, análisis exploratorio preespecificado, en pretérminos >29 semanas de gestación, pretérminos tardíos y a término, sanos, se observó que los receptores de nirsevimab tenían niveles de anticuerpos neutralizantes 140 veces más altos que los basales en el día 31 y se mantuvieron 50 veces más altos en el día 151 y 7 veces más altos en el día 361. Estos niveles son significativamente más altos que los que se generan tras pasar la infección natural, o los transmitidos por la madre durante la gestación, que además declinan rápidamente (Wilkins D). Los niveles en lactantes con alto riesgo (con enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía congénita y/o pretérminos de menos de 29 semanas de gestación) en su primera temporada de VRS son similares en el día 151 a los obtenidos en el estudio MELODY (Domachowske J) y también fueron estudiados en el ensayo de seguridad MEDLEY comparándolos con los obtenidos en los ensayos IIb y III, demostrando niveles de anticuerpos similares a los encontrados en los datos agrupados, y por encima del objetivo farmacocinético de más del 80 % del área debajo de la curva, tanto a nivel global (94 %) como en cada uno de los subgrupos: enfermedad pulmonar crónica (94 %), cardiopatía congénita (80 %) y extremadamente prematuros (94 %). Sobre la base de esos datos farmacocinéticos, se extrapoló que la eficacia de nirsevimab es similar en los lactantes de alto riesgo respecto a los sanos incluidos en los estudios (Simoes EAF).

El estudio IMpact-RSV, único ensayo clínico aleatorizado y controlado con palivizumab, en prematuros ?35 semanas de gestación o con displasia broncopulmonar (DBP), señaló una reducción del riesgo relativo (RR) de hospitalización por VRS del 55 % (4,8 % en el grupo de palivizumab frente al 10,6 % en el grupo de placebo; p<0,001), y una reducción del riego absoluto (RA) del 5,8 %, es decir, que con cada 17 tratamientos se previene una hospitalización (NNT=17). Los prematuros sin DBP tuvieron una reducción del RR del 78 % en la hospitalización (1,8 % *vs* 8,1 %; p<0,01), y del RA del 6,3 % (NNT=16). En los prematuros con DBP, la reducción del RR fue del 39 % (7,9 % *vs* 12,8 %), mientras que la del RA fue del 4,9 % (NNT=20). Sin embargo, la gravedad de la enfermedad por VRS en niños hospitalizados, en términos de días de estancia en UCI y días de ventilación mecánica, no se modificó en los tratados con palivizumab, como tampoco la mortalidad..

Un metaanálisis basado en 5 estudios en prematuros con edad gestacional entre 32 y 35 semanas, muestra una reducción relativa del riesgo de hospitalización del 85 % (1,5 % de los niños inmunizados *vs* el 9,8 % de los no inmunizados), mientras que en prematuros entre 29 y 32 semanas de gestación la reducción del riesgo relativo fue del 81 % (2,0 % *vs* 10,2 %).

La biblioteca Cochrane publicó en 2021 una revisión sistemática sobre el uso de palivizumab para la prevención de la infección grave por VRS en niños. Se incluyeron cinco estudios clínicos aleatorizados con un total de 3343 participantes, la mayoría en entorno ambulatorio en niños con un alto riesgo de infección por VRS debido a comorbilidades como la displasia broncopulmonar y la cardiopatía congénita, aunque un estudio también incluyó a lactantes hospitalizados, en los que se compara palivizumab, placebo o ninguna intervención. Los principales resultados fueron: palivizumab reduce la hospitalización debida a VRS en un 56 % (RR 0,44; IC95 %: 0,30 a 0,64), pero tiene poca repercusión en la mortalidad en comparación con placebo o ninguna intervención a los dos años de seguimiento (RR 0,69; IC95 %: 0,42 a 1,15), poca o ninguna diferencia en los eventos adversos en comparación con placebo o ninguna intervención a los 150 días de seguimiento (RR 1,09; IC95 %: 0,85 a 1,39), y solo una ligera reducción (22 %) en la hospitalización debido a enfermedades de las vías respiratorias en comparación con placebo o ninguna intervención a los dos años de seguimiento (RR 0,78; IC95 %: 0,62 a 0,97). Palivizumab reduce la tasa de infección por VRS en un 67 % a los dos años de seguimiento (RR 0,33; IC95 %: 0,20 a 0,55), y la tasa diaria de sibilancias un 61 % en comparación con placebo o ninguna intervención al año de seguimiento (RR 0,39; IC95%: 0,35 a 0,44). Sin embargo, hay una diferencia escasa o nula en los días de uso de oxígeno, la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos o los días de ventilación mecánica.

Nirsevimab ha demostrado eficacia y seguridad en los ensayos clínicos realizados. Los primeros datos publicados fueron del estudio fase IIb (Griffin MP, 2020) (tabla 43.1) 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.

Tabla 43.1. Resultados estudio fase IIb de Nirsevimab.

End Points and Analyses	Nirsevimab (N=969)	Placebo (N=484)	Relative Difference (95% CI)	P Value
	number (percent)		%	
Medically attended RSV-associated lower respiratory tract infection				
Poisson regression with robust variance			70.1 (52.3–81.2)	<0.001
Observed events	25 (2.6)	46 (9.5)		
Participants with imputation of data†	24 (2.5)	11 (2.3)		
Cochran–Mantel–Haenszel test: observed events	25 (2.6)	46 (9.5)	72.9 (56.5–83.1)	<0.001
Hospitalization for RSV-associated lower respiratory tract infection				
Poisson regression with robust variance			78.4 (51.9–90.3)	<0.001
Observed events	8 (0.8)	20 (4.1)		
Participants with imputation of data†	24 (2.5)	11 (2.3)		
Cochran–Mantel–Haenszel test: observed events	8 (0.8)	20 (4.1)	80.0 (55.0–91.1)	<0.001

Eficacia de nirsevimab en la prevención de IRTI asociada el VRS atendida médicamente o con hospitalización hasta 150 días después de la dosis
Fuente: Griffin MP, *et al*. N Engl J Med. 2020;383:415-25

El 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 ?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

(tabla 43.2), 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 (Hammitt Ll, 2022).

Tabla 43.2. Resultados estudio Melody de Nirsevimab.

End Point and Analysis	Nirsevimab (N=994)	Placebo (N=496)	Efficacy (95% CI)†	P Value
	no. (%)			
Medically attended RSV-associated lower respiratory tract infection			74.5 (49.6 to 87.1)	<0.001
Poisson regression with robust variance				
Observed events	12 (1.2)	25 (5.0)		
Participants with imputation of data‡	15 (1.5)	6 (1.2)		
Hospitalization for RSV-associated lower respiratory tract infection			62.1 (–8.6 to 86.8)	0.07
Poisson regression with robust variance				
Observed events	6 (0.6)	8 (1.6)		
Participants with imputation of data‡	15 (1.5)	6 (1.2)		

Eficacia de nirsevimab en la prevención de IRTI asociada el VRS atendida médicamente o con hospitalización hasta 150 días después de la dosis
Fuente: Hammit Ll, *et al*. N Engl J Med. 2022;386:837-46

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 ?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 ?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. Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 43.3 .

Tabla 43.3. Resultados de eficacia de nirsevimab combinando los estudios fase IIb y MELODY (cohorte 2019-2020).

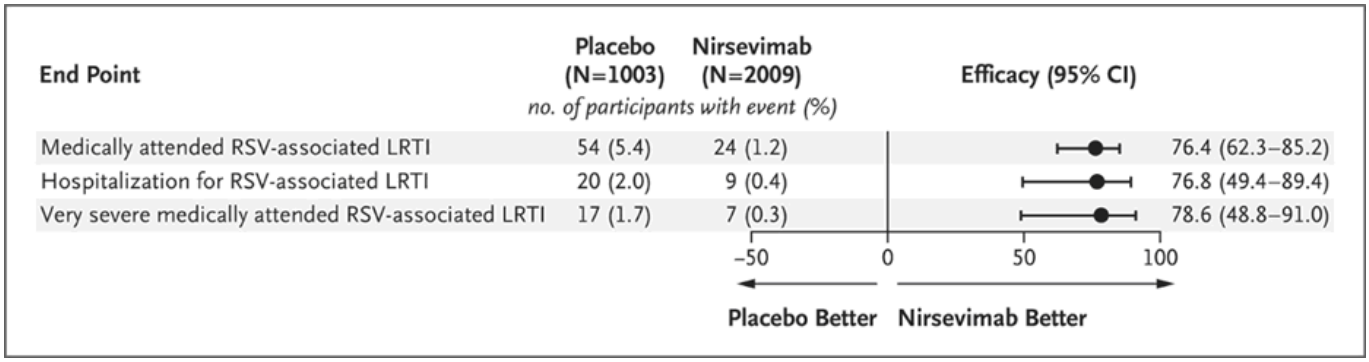
	Placebo group (n=786)	Nirsevimab group (n=1564)	Relative risk reduction (95% CI)	p value
Medically attended RSV LRTI*	51 (6%)	19 (1%)	79·5% (65·9–87·7)	<0·0001
Hospital admission for medically attended RSV LRTI†	21 (3%)	9 (1%)	77·3% (50·3–89·7)	0·0002
Very severe RSV LRTI‡	18 (2%)	5 (<1%)	86·0% (62·5–94·8)	<0·0001
Medically attended LRTI of any cause‡§	149 (19%)	191 (12%)	35·4% (21·5–46·9)	<0·0001
Hospital admission for respiratory illness of any cause‡§	51 (6%)	57 (4%)	43·8% (18·8–61·1)	0·0022

Datos combinados ensayos fase IIb y MELODY. Eficacia de nirsevimab hasta el día 150 tras tratamiento
Fuente: Simoes EAF, *et al*. Lancet Child Adolesc Health. 2023;7:180-9

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) (figura 43.5).

Figura 43.5. Resultados de eficacia de nirsevimab del estudio Melody (cohorte total).



Eficacia de nirsevimab en la prevención de infección del tracto respiratorio inferior (LRTI) asociada al virus sincitial respiratorio (RSV) atendido médicamente hasta 150 días después de la administración
Fuente: Muller WJ, *et al*; N Engl J Med. 2023;388:1533-34

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 (tabla 43.4): 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.

Tabla 43.4. Resultados combinado los estudios fase IIb y Melody all de Nirsevimab.

Definition	Placebo (N=1293)		Nirsevimab (N=2579)		Efficacy	
	n	%	n	%	Efficacy	95% CI
MA RSV LRTI	80	6.2	31	1.2	**79.0**	68.5-86.1
MA RSV LRTI with hospitalization	33	2.6	12	0.5	**80.6**	62.3-90.1
MA RSV LRTI (very severe)	28	2.2	7	0.3	**86.2**	68.1-94.0

Datos de eficacia de nirsevimab combinando los estudios fase IIb y Melody (2 cohortes)
Fuente: Felter C. ACIP General Meeting. October 19-20, 2022

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) y ya han sido publicados en NEJM en diciembre de 2023 (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=0,004) 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) para hospitalizaciones por IRTI debida a cualquier causa (45 casos [1,1 %] en el grupo de nirsevimab y 98 [2,4 %] en el grupo de cuidados estándar). 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 pivotales. 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).

Ya se están publicando los primeros datos provisionales sobre la efectividad de nirsevimab en la temporada 2023-2024:

- En un estudio donde se ha estimado la efectividad de nirsevimab frente a hospitalizaciones debidas al VRS en lactantes menores de 9 meses en tres comunidades autónomas españolas, se muestra que, con el método del cribado, la efectividad fue del 86,9 % en la Región de Murcia, del 69,3 % en la Comunidad Valenciana y del 97,0 % en Valladolid. En el análisis combinado de los datos de las tres

regiones, la efectividad fue del 84,4 % (IC95 %: 76,8 a 90,0). Con el método de test-negativo, los datos agrupados de Comunidad Valenciana y Región de Murcia muestran una efectividad del 70,2 % (IC95 %: 38,3 a 88,5). Los resultados muestran que la inmunización con nirsevimab fue, al menos, un 70 % efectiva para prevenir las hospitalizaciones en ese grupo. Sin embargo, no mostró protección frente a las hospitalizaciones por IRTI no relacionadas con el VRS.

- En Cataluña, con datos de un artículo todavía pendiente de revisión por pares, niservimab redujo en un 87,6 % los ingresos hospitalarios debidos al VRS, y un 90,1 % los ingresos en UCI. También hubo disminuciones en el número de bronquiolitis atendidas en atención primaria (48,1 %), infecciones por VRS (68,9 %), neumonía viral (60,7 %) y visitas a urgencias hospitalarias por bronquiolitis (55,4 %).

- En EE. UU. se ha estimado que la efectividad de nirsevimab fue del 90 % (IC95 %: 75 a 96) frente a la hospitalización asociada al VRS en lactantes menores de 8 meses en su primera temporada de VRS.

?

6. Vías de administración

Palivizumab y nirsevimab se administran por vía intramuscular.

?

7. Indicaciones y esquemas de inmunización

Palivizumab, según ficha técnica, está indicado para la prevención en niños con alto riesgo de enfermedad grave por VRS: pretérminos ?35 semanas de gestación que tengan menos de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VRS, niños menores de 2 años de edad que hayan requerido tratamiento para la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses, y niños menores de 2 años de edad con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. Respecto a los prematuros, la Sociedad Española de Neonatología la recomienda si la edad gestacional es ?28+6 días y edad ?9 meses al inicio de la estación VRS, o si la edad gestacional es 29+0 a 31+6 días y ?6 meses al inicio de la estación VRS, o si la edad gestacional es 32+0 a 34+6 días que reúnan los 2 criterios mayores: edad menor de 10 semanas al inicio de la estación VRS (nacidos a partir del 6 de agosto inclusive) y con, al menos, un hermano que acude al colegio o guardería. La pauta es de 15mg/kg intramuscular en intervalos mensuales durante toda la estación VRS de noviembre a marzo (máximo 5 dosis).

Nirsevimab ha sido aprobado por la Comisión Europea el 31 de octubre de 2022 tras la recomendación favorable del comité de medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), el 15 septiembre de 2022), y por la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos para el Cuidado de la Salud del Reino Unido (MHRA, 7 de noviembre de 2022), en ambos casos para su uso en neonatos y lactantes durante su primera temporada del VRS. También ha sido aprobado por el Departamento Federal de Salud de Canadá (Health Canada, 19 de abril de 2023) y por la FDA (17 de julio de 2023), con la misma indicación que en Europa, y, además, en niños de hasta 24 meses de edad de riesgo para enfermedad grave en su segunda temporada de VRS, que puede incluir, entre otros, niños con enfermedad pulmonar crónica del prematuro, cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, estados inmunocomprometidos, síndrome de Down, fibrosis quística, enfermedad neuromuscular o anomalías congénitas de las vías respiratorias. En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) autorizó nirsevimab el 30 de noviembre de 2023. 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). El 3 de agosto, los CDC aprobaron por unanimidad (10 votos a favor, 0 en contra) incluir nirsevimab en el programa de vacunación infantil, recomendando una dosis de nirsevimab para todos los recién nacidos durante la temporada del VRS, así como a todos los menores de 8 meses al inicio de la temporada; para los niños entre 8 y 19 meses pertenecientes a un grupo de riesgo, recomiendan una dosis en su segunda temporada.

Recomendación de uso de nirsevimab de la Ponencia de Vacunas y de la Comisión de Salud Pública

En el documento de la Ponencia de Vacunas publicado en la web del Ministerio de Sanidad el 25 de julio ”Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024. Julio 2023”, revisado y aprobado por esta el 21 de abril y actualizado el 12 de julio, se recogen las recomendaciones en los siguientes grupos de población:

1. **Población infantil con alto riesgo de enfermedad grave por VRS, entre los que se incluyen**:

(a) prematuros con una edad gestacional <35 semanas (administración de 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, 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. **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). 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 - 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.

El documento de la Ponencia fue revisado por la Comisión de Salud Pública el 9 y 18 de mayo de 2023, siendo finalmente aprobado por esta el 12 de julio de 2023. Según consta en la web donde se ha publicado el documento, en la reunión de la Comisión de Salud Pública mantenida el 9 de mayo de 2023 se acordó la utilización de nirsevimab en la población infantil con alto riesgo de enfermedad grave por VRS. En la misma web se indica, aunque en el documento de la Ponencia no se hace mención a ello, que, con el fin de asegurar el acceso de la población a una estrategia de inmunización frente al VRS disponible en el inicio de la próxima temporada y no estando incluida en el calendario de inmunización, las CC. AA., de acuerdo a sus circunstancias específicas, decidirán sobre el modelo y tiempos de implementación de la propuesta de recomendaciones realizadas por la Ponencia de vacunas. También, y con ese mismo espíritu, se deberá atender la posible aparición de las novedades en inmunización que puedan surgir hasta ese momento y que puedan modificar en todo o en parte las recomendaciones actuales, tras haber pasado el correspondiente procedimiento de autorización por el correspondiente organismo regulador.

Recomendación de uso de nirsevimab de sociedades científicas

La Asociación Española de Pediatría fue la primera sociedad científica a nivel mundial en recomendar la inclusión de la inmunización sistemática con nirsevimab para todos los menores de seis meses y su administración anual a niños menores de dos años con enfermedades subyacentes que aumentan el riesgo de infección grave por VRS, al incluirla en su Calendario de Inmunizaciones 2023, publicado el 1 de enero.

El 26 de enero de 2023, la Sociedad Francesa de Neumología y Alergología pediátricas recomendó la prevención sistemática con nirsevimab de la bronquiolitis por VRS en todos los niños menores de un año a partir de la próxima temporada epidémica.

El 17 de febrero de 2023 la Sociedad Italiana de Neonatología, junto a la Board del Calendario Vaccinale per la Vita, formada por la Sociedad Italiana de Higiene, la Sociedad Italiana de Pediatría, la Federación Italiana de Pediatras y la Federación Italiana de Médicos Generales, publicaron un documento donde se proponían como apoyo para la evaluación de nirsevimab a la Autoridad de Salud Pública y solicitaban su inclusión en el Calendario de Inmunización Nacional.

El 24 de febrero de 2023, las sociedades científicas de pediatría francesas (Sociedad Francesa de Pediatría, Grupo de Patología Infecciosa Pediátrica, Asociación Francesa de Pediatría Ambulatoria y el Consejo Nacional de Profesionales de Pediatría) recomendaron la administración sistemática de una dosis de nirsevimab a todos los lactantes menores de 6 meses durante todo el período epidémico (septiembre-octubre a febrero-marzo). Para los niños con riesgo alto (prematuros, fibrosis quística y otras afecciones broncopulmonares crónicas, cardiopatías congénitas, drepanocitosis, inmunodeficiencias primarias o adquiridas, enfermedades neurológicas o musculares graves, trisomía 21, etc.), la prevención mediante nirsevimab debe extenderse hasta la edad de 1 año.

El 24 de mayo de 2023, la Sociedad Española de Neonatología (SENeo) recomendó el uso de nirsevimab en todos los recién nacidos y lactantes de menos de 6 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 6 meses.

En octubre de 2023 se publicaron en la revista Anales de Pediatría un artículo especial con el posicionamiento de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y una carta científica de la SENeo, con sus recomendaciones, así como una editorial del CAV-AEP comentando las mismas.

ADMINISTRACIÓN SISTEMÁTICA DE NIRSEVIMAB EN OTROS PAÍSES

Además de en España, nirsevimab se está administrando en la temporada 2023-2024 de forma sistemática en Francia y Luxemburgo.

En Francia, dio comienzo la campaña el 15 de septiembre, con las siguientes indicaciones: lactantes nacidos con edad gestacional de 35 semanas o menos y menores de 6 meses que ingresan a su primera temporada de VRS; menores de 2 años que hayan requerido tratamiento por displasia broncopulmonar en los últimos 6 meses; y lactantes menores de 2 años con cardiopatías congénitas con repercusión hemodinámica. Para los nacidos entre el 6 de febrero y el 14 de septiembre de 2023, la administración se hace en centros sanitarios comunitarios, y para los nacidos a partir de 15 septiembre en el hospital y los lactantes hospitalizados, antes del alta hospitalaria. La campaña finalizará el 31 de enero.

En Luxemburgo, la campaña se inició el 1 de octubre, para todos los lactantes nacidos entre el 1 de enero y el 30 de septiembre de 2023 (se inmunizan en las consultas de pediatría), y a los nacidos entre el 1 de octubre de 2023 y el 30 de marzo de 2024, antes del alta de maternidad. Para la temporada 2024-2025, se inmunizará a todos los nacidos entre abril y septiembre de 2024, y en el hospital a los nacidos entre el 1 de octubre de 2024 y el 30 de marzo de 2025.

8. Efectos adversos

Las reacciones adversas más frecuentes (?1/10) descritas en la ficha técnica de palivizumab son fiebre, eritema leve y transitorio, e hinchazón en el lugar de la inyección. Después de la comercialización se han descrito muy raramente casos de apnea o anafilaxia.

La reacción adversa más frecuente con nirsevimab es la erupción leve a moderada (0,7 %) que se produce en los 14 días posteriores a la dosis. Además, fiebre en el 0,6 % y reacción en el lugar de la inyección en el 0,4 %, ambos dentro de los 7 días posteriores a la dosis.

?

9. Precauciones y contraindicaciones

Una infección aguda moderada o grave, o una enfermedad febril pueden justificar el retraso en la administración de palivizumab o nirsevimab. Una enfermedad febril leve, como por ejemplo una infección leve del tracto respiratorio superior, normalmente no es motivo para retrasar su administración. Al igual que con otras inyecciones intramusculares, se deben administrar con precaución en lactantes con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación.

Palivizumab y nirsevimab están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad grave conocida al principio activo o a cualquier componente de la formulación, así como a otros anticuerpos monoclonales humanizados.

?

10. Interacciones con otros medicamentos

Si bien no se han realizado estudios específicos que investiguen la coadministración de estos anticuerpos monoclonales con las vacunas, ya que estos no son requeridos por las autoridades reguladoras, el mecanismo de acción sobre sitios antigénicos virales altamente específicos, no plantea ninguna preocupación con respecto a la coadministración con vacunas. Palivizumab se ha usado durante más de 2 décadas, no interfiriendo con la respuesta inmunitaria a las vacunas vivas o inactivadas autorizadas. Por tanto, no se espera que una inmunización pasiva específica del VRS interfiera en la respuesta inmune activa de las vacunas, pudiendo coadministrarse con cualquier vacuna en sitios anatómicos diferentes.

Con respecto a la posible interacción con medicamentos, no se han realizado estudios de interacciones. Los anticuerpos monoclonales no suelen tener un potencial significativo de interacción, ya que no afectan directamente a las enzimas del citocromo P450 y no son sustratos de transportadores hepáticos o renales. Los efectos indirectos en las enzimas del citocromo P450 son poco probables ya que la diana de nirsevimab es un virus exógeno.

?

11. Otras estrategias de inmunoprevención

A pesar de la carga de enfermedad asociada con el VRS, y después de 60 años de investigación activa, no existe todavía una vacuna autorizada. El desarrollo de una vacuna contra el VRS se ha visto obstaculizado por los efectos que se produjeron en la década de 1960 cuando una vacuna inactivada con formalina condujo a una mayor gravedad de la enfermedad en los niños vacunados cuando en la temporada siguiente se infectaban por VRS.

En general, las infecciones primarias son más graves; sin embargo, las reinfecciones son comunes a lo largo de la vida, ya que la inmunidad que se produce tras la infección natural no es completa ni duradera. La vacuna ideal debería poder prevenir enfermedades graves y limitar la transmisión, induciendo una respuesta inmunitaria más duradera y mejorada que la infección natural, y que estimulara tanto la inmunidad sistémica como la mucosa.

El objetivo es la prevención en los grupos de edad donde se concentra la mayor carga de enfermedad: lactantes y niños pequeños, y personas mayores de 60 años. Para la prevención en lactantes, la estrategia que parece puede ofrecer mejores resultados, además de la inmunoprofilaxis pasiva mediante anticuerpos monoclonales, es la protección indirecta mediante la vacunación de la embarazada; para niños pequeños y adultos mayores, se busca la protección directa mediante la vacunación en esos grupos. Los ensayos más avanzados son los de vacunas basadas en la proteína Pre-F para embarazadas y personas mayores (en este último grupo, ya se han aprobado algunas de ellas), así como otro anticuerpo monoclonal para menores de un año, el clesrovimab.

A) Inmunización directa a recién nacidos y lactantes pequeños

Clesrovimab es un anticuerpo monoclonal que actúa específicamente sobre el sitio antigénico IV, presente tanto en la forma pre-F como pos-F del VRS. Su vida media está en torno a 70-85 días y su capacidad neutralizante es similar a la de nirsevimab. Hay en marcha 2 ensayos

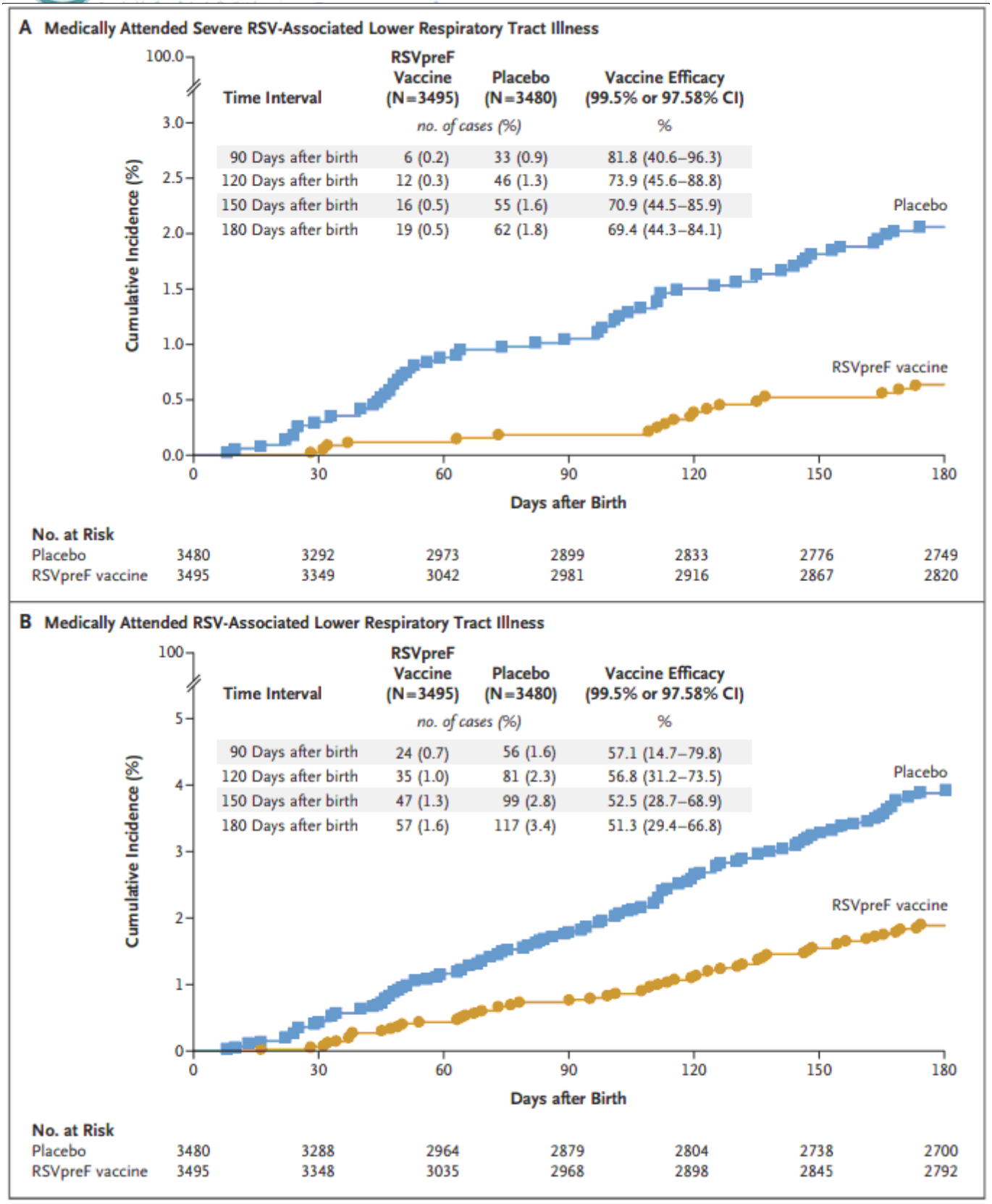
clínicos aleatorizados (ECA): uno en fase 2b/3 doble ciego comparado con placebo, en pretérminos de 29-34 semanas de gestación, pretérminos tardíos (35-37 semanas) y nacidos a término, del que se espera tener datos en agosto de 2024; otro en fase 3 en pacientes de riesgo de infección grave por VRS, parcialmente ciego y con palivizumab como control, con fecha prevista de finalización en abril de 2026.

B) Inmunización indirecta para recién nacidos y lactantes mediante vacunación en la embarazada

El 2 de marzo de 2022, la vacuna RSVPreF (Pfizer), una vacuna de subunidad de proteína recombinante bivalente administrada a embarazadas para la prevención de IRTI en menores hasta 6 meses de edad, recibió la Designación de Terapia Innovadora por la FDA. El 21 de diciembre de ese año, la compañía presentó a la FDA una solicitud de Licencia de Productos Biológicos (Biologics Licensing Application, BLA) de Abrysvo (nombre comercial de la vacuna) en base a los resultados, entre otros, del ensayo en fase III (MATISSE). El 16 de febrero de 2023 se le otorgó la designación de revisión prioritaria, y el 23 de febrero el grupo de trabajo sobre vacunación frente a VRS en embarazadas del ACIP presentó los datos recibidos de la compañía. El 18 de mayo, el Comité Asesor de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados (The Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee, VRBPAC), voto favorablemente recomendar la vacunación por 14 votos a favor y 0 en contra en cuanto a eficacia vacunal, y por 10 a favor y 4 en contra en cuanto a seguridad vacunal debido al ligero incremento, aunque no significativo estadísticamente, de partos prematuros (5,6 % en el grupo de intervención, 4,7 % en el grupo placebo), y la posible interferencia con otras vacunas en el embarazo, siendo finalmente aprobada por la FDA el 21 de agosto para su uso entre la 32 y la 36 semana de gestación en dosis única intramuscular para prevenir las IRTI asociadas al VRS en niños menores de 6 meses. El 22 de septiembre, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización de los CDC recomendó la administración estacional (de septiembre a enero en la mayor parte de los Estados Unidos continental). En febrero de 2023, se anunció que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aceptó para revisión la solicitud de autorización de comercialización bajo evaluación acelerada para RSVpreF, tanto para la inmunización materna como para adultos mayores, y el 21 de julio el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) recomendó conceder una autorización de uso para Abrysvo, siendo finalmente autorizada por la Comisión Europea el 24 de agosto, para su uso entre las 24 y las 36 semanas de gestación. El 1 de diciembre de 2023 fue efectiva la comercialización de Abrysvo en España. En febrero de 2023, Pfizer Japón anunció que se presentó una solicitud ante el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar para RSVPreF como inmunización materna y en abril de 2023, se anunció que Health Canada aceptó RSVpreF para su revisión tanto para embarazadas como para personas mayores de 60 años, siendo finalmente aprobada el 21 de diciembre; en el caso de embarazadas, para la administración entre las 32 y 36 semanas de gestación. Esta vacuna también ha sido aprobada en Argentina en septiembre 2023, con fecha de inicio de la campaña el 1 de marzo de 2024, para su administración entre las 32 y 36 semanas de gestación, y en Reino Unido en noviembre 2023 (tras la recomendación en junio del Comité Asesor de Vacunas del Reino Unido (JCVI), aprobada entre las 28 y 36 semanas de gestación.

En abril de 2023 fueron publicados los resultados de un ECA doble ciego en fase 3 (estudio MATISSE) (figura 43.6) en embarazadas de 49 años o menos años, que entre la 24 y 36 semanas de gestación recibieron una inyección intramuscular única de 120 ?g de proteína F de prefusión de RSV bivalente (RSVpreF) o placebo. El estudio fue realizado durante la pandemia covid, y se excluyeron embarazos de alto riesgo (riesgo de parto prematuro, embarazo múltiple o hijo anterior con una anomalía congénita clínicamente significativa). El seguimiento a sus hijos se realizó entre 12 y 24 meses tras el nacimiento. Los criterios de valoración principales de la eficacia fueron: IRTI atendida médicamente e IRTI grave asociada al VRS en lactantes dentro de los 90, 120, 150 y 180 días después del nacimiento. Se consideró que un límite inferior del intervalo de confianza (IC) superior al 20 % cumplía el criterio de éxito de la eficacia de la vacuna. La eficacia vacunal (EV) para infección respiratoria del tracto inferior (IRTI) atendida médicamente en el lactante fue del 57,1 % en los primeros 90 días de vida, siendo 14,7 el límite inferior del IC, por lo que no se cumplió el criterio primario de eficacia y del 51,3 % hasta los 180 días, siendo el NNI (número necesario de embarazadas a inmunizar para evitar un caso en sus hijos) calculado con los datos aportados en el estudio es de 111 y 55, respectivamente. Para IRTI grave, la EV fue del 81,8 % en los primeros 90 días y del 69,4 % hasta los 180 días, siendo el NNI calculado de 142 y 77, respectivamente. La vacunación materna con RSVpreF no evitó en sus hijos la enfermedad de las vías respiratorias inferiores atendida médicamente por cualquier causa (no solo por VRS) dentro de los 90 días (eficacia 7,0 %; IC99,17 %: ?22,3 a 29,3) o 180 días (eficacia 2.5 %; IC99,17 %: –17,9 a 19,4) posteriores al nacimiento (Kampmann B).

Figura 43.6. Resultados estudio MATISSE.



Eficacia vacunal RSVPreF en embarazadas para la prevención de infección respiratoria del tracto inferior (IRTI) atendida médicamente e IRTI grave asociada al VRS en lactantes dentro de los 90, 120, 150 y 180 días después del nacimiento
Tomado de Kampmann B, et al; MATISSE Study Group. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. N Engl J Med. 2023;388:1451-64

C) Inmunización directa a lactantes mayores y niños pequeños

Para niños a partir de los 6-12 meses de edad, los ensayos más avanzados se encuentran en fase 2, con vacunas vivas atenuadas intranasales para niños entre 6 y 24 meses. En fase 1 hay un ensayo con una vacuna de ARN (ARNm-1345) intramuscular en niños entre 12 y 59 meses.

D) Inmunización directa para personas mayores de 60 años

Hay 4 ECA en fase 3 en adultos mayores de 60 años basadas en la subunidad pre-F: AReSVi 006 (Vacuna RSVPreF3 adyuvada con AS01E, GSK), RENOIR (Vacuna RSVPreF, Pfizer), EVERGREEN (Vacuna Ad26.RSV.preF, recombinante con adenovirus Ad26, Johnson & Johnson) y ConquerRSV (ARNm-1345 que codifica la glicoproteína PreF, envuelto en nanopartículas, Moderna).

Tres de ellos ya han ofrecido datos de EV:

- Arexvy (GSK): 82,6 % (IC95 %: 57,9 a 94,1) frente a IRTI durante la primera temporada, 77,3 % (IC95 %: 60,2 a 87,9) 14 meses después de la vacunación, y 67,2 % durante la segunda temporada (IC95 %: 48,2 a 80,0), y del 94,1 % (IC95 %: 62,4 a 99,9) frente a enfermedad grave durante la primera temporada, 84,6 % 14 meses tras la vacunación (IC95 %: 56,4 a 96,1) y del 78,8 % durante dos temporadas (IC95 %: 52,6 a 92,0). El ensayo también analizó la eficacia durante dos temporadas en personas que recibieron una segunda dosis y encontró una eficacia acumulada del 67,1 %, lo que sugiere que la revacunación después de 12 meses no agrega un beneficio adicional para la población general.

- Abrysvo (Pfizer): al final de la primera temporada de VRS, la eficacia fue del 65,1 % (IC95 %: 35,9 a 82,0) para IRTI definida por dos o más síntomas, y 88,9 % (IC95 %: 56,3 a 98,7) para IRTI grave definida por tres o más síntomas. Los datos más recientes ofrecidos por la compañía muestran que la protección disminuyó levemente alrededor de los 18 meses después de la vacunación, aunque todavía llegaba al 48,9 % (IC95 %: 13,7 a 70,5) frente a IRTI y al 78,6 % (IC95 %: 23,2 a, 96,1) frente a IRTI grave.

- Moderna ha ofrecido datos preliminares con una EV del 83,7 % (IC95 %: 66,1 a 92,2) frente a IRTI y del 82,4% (IC95 %: 34,8 a 95,3%) frente a IRTI grave.

Pfizer presentó a la FDA una solicitud de Licencia de Productos Biológicos (Biologics Licensing Application, BLA) de Abrysvo el 30 de septiembre de 2022, con la indicación propuesta de "prevención de enfermedad respiratoria y enfermedad del tracto respiratorio inferior causada por el VRS en personas de 60 años de edad y mayores". El 7 de diciembre la FDA anunció su revisión prioritaria y el 21 de febrero de 2023, la FDA aceptó la solicitud de BLA. El 28 de febrero se discutió la documentación presentada en el Comité Asesor de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados (The Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee, VRBPAC), aprobando esta, por 7 votos a favor, 4 en contra y 1 abstención. La falta de unanimidad fue debida especialmente a cuestiones de seguridad y a que algunos componentes del comité reclamaban más información. En los ensayos, aunque no existieron diferencias significativas en cuanto a seguridad entre vacunados y placebo, se registró un caso de anafilaxia y dos casos de síndrome de Guillain-Barré. La FDA ha exigido vigilar ese síndrome en la poscomercialización. En cuanto a la eficacia en mayores de 80 años y en los que tenían patologías de base, se han solicitado datos adicionales. Además, se pusieron de manifiesto reticencias sobre la posible interferencia con la vacuna antigripal, ya que se prevé que ambas vacunas se administren en el otoño de forma conjunta. Fue aprobada finalmente por la FDA para ?60 años el 31 de mayo. El 29 de junio, los CDC respaldaron, tanto para Abrysvo como para Arexvy, la decisión del ACIP de 21 de junio de recomendar, en función de la toma de decisiones clínicas compartida entre médico y paciente, la vacunación, mediante pauta de una única dosis, para adultos de 60 a 64 años (13 votos a favor y una abstención), y para adultos de 65 años o más (9 votos a favor y 5 en contra), así como para adultos de riesgo de más de 60 años con enfermedades cardíacas o pulmonares crónicas, trastornos hematológicos, endocrinológicos (incluido diabetes) o renales, inmunodeprimidos, o residentes en centros para personas mayores y trabajadores que los atienden. Hasta el momento no hay datos sobre la necesidad de revacunación. Se puede coadministrar con otras vacunas frente a gripe, neumococo, covid o herpes zóster. Los CDC señalan que es probable que la vacunación generalizada no tenga impacto a nivel de población, por lo que solo estaría indicada en los grupos mencionados. En febrero de 2023, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aceptó la evaluación acelerada para RSVpreF, tanto para la inmunización en embarazadas como en adultos mayores, y el 21 de julio el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) recomendó conceder una autorización de uso para Abrysvo, siendo finalmente autorizada por la Comisión Europea el 24 de agosto para la prevención de IRTI por VRS en adultos a partir de los 60 años.

GSK presentó también una Licencia de Productos Biológicos de Arexvy a la FDA con la misma indicación que la vacuna de Pfizer. El 2 de noviembre de 2022, la FDA aceptó la solicitud de BLA, y el 1 de marzo de 2023 se discutió la documentación presentada por el VRBPAC, respaldando esta, por 12 votos contra ninguno los datos de eficacia, y por 10 votos contra 2 los de seguridad, siendo finalmente aprobada por la FDA el 3 de mayo de 2023, aunque exige que la empresa realice un estudio posterior a la comercialización para evaluar las señales de riesgos graves del síndrome de Guillain-Barré y encefalomielitis aguda diseminada. Además, aunque no es un requisito de la FDA, la empresa se ha comprometido a evaluar la fibrilación auricular en el estudio posterior a la comercialización. El 29 de junio, los CDC respaldaron las recomendaciones sobre la vacunación del ACIP (ver párrafo anterior). Tras un proceso de revisión acelerada de Arexvy iniciado en noviembre de 2022, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomendó la concesión de autorización de comercialización el 26 de abril de 2023. El 6 de junio fue finalmente aprobada por la EMA para la prevención de IRTI por VRS en adultos de 60 años de edad y mayores. El 10 de julio fue autorizada por la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) de Reino Unido, el 4 de agosto en Canadá, y el 25 de septiembre en Japón, en todos los casos con la misma indicación que la EMA.

El 7 de junio, el Comité Asesor de Vacunaciones e Inmunizaciones del Reino Unido (JCVI) consideró que un programa de vacunación para los adultos de 75 o más años puede ser coste/efectivo, con una campaña que incluyera de inicio una repesca de varias cohortes, sin preferencias por ninguna de las dos vacunas que estarán disponibles.

La FDA autorizó en agosto de 2021 una revisión acelerada (*fast-track*) de la vacuna de Moderna, con indicación en adultos de sesenta o más años frente a las infecciones causadas por VRS. El 30 de enero de 2023 la FDA le ha concedido la calificación de terapia innovadora. Moderna

anunció el 5 de julio que había presentado solicitudes de autorización de comercialización ante la Agencia Europea de Medicamentos, Swissmedic y la Administración de Productos Terapéuticos en Australia y Reino Unido (MHRA), e iniciado los trámites para presentación de Licencia de Productos Biológicos (Biologics Licensing Application, BLA) a la FDA.

2

12. Bibliografía

1. Aksyuk A, *et al*. Nirsevimab immunisation did not alter the distribution of non-RSV viruses relative to placebo in a pivotal Phase 3 clinical study (MELODY). Presented at 41st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases in Lisbon, 2023.

2. Álvarez García FJ, *et al,* en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Calendario de inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2024. An Pediatr (Barc). 2024;100:34-45.

3. American Academy of Pediatrics. Respiratory Syncytial Virus. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2021-2024. Report of the Committee on Infectious Diseases. 32st ed, Itasca, IL.: American Academy of Pediatrics; 2021. pp. 628-36.

4. Biagi C, *et al*. Current State and Challenges in Developing Respiratory Syncytial Virus Vaccines. Vaccines (Basel). 2020;8:672.

5. Bon L, *et al*. The assessment of future RSV immunizations: How to protect all infants? Front Pediatr. 2022:10;98174.

6. Coma E, *et al*. Effectiveness of Nirsevimab Immunoprophylaxis Against Respiratory Syncytial Virus-Related Outcomes in Hospital and Primary Care Settings: A Retrospective Cohort Study in Infants in Catalonia (Spain) . The Lancet 2024. Preprint article

7. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario de Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2024 . [Internet]. Madrid: AEP; 2024.

8. den Hartog G, *et al*. Decline of RSV-specific antibodies during the COVID-19 pandemic. Lancet Infect Dis. 2023;23:23-25.

9. Diethelm-Varela B, *et al*. New Developments and Challenges in Antibody-Based Therapies for the Respiratory Syncytial Virus. Infect Drug Resist. 2023;16:2061-74.

10. Domachowske J, *et al*. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or lung disease or Prematurity. N Engl J Med. 2022;386:892-4.

11. Drysdale S, *et al*.; HARMONIE Study Group. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. N Engl J Med. 2023;389:2425-35.

12. Drysdale SB, *et al*. Priorities for developing respiratory syncytial virus vaccines in different target populations. Sci Transl Med. 2020;12:eaax2466.

13. European Centre for Disease Prevention and Control. Intensified circulation of respiratory syncytial virus (RSV) and associated hospital burden in the EU/EEA – 12 December 2022 . ECDC: Stockholm; 2022.

14. Esposito S, *et al*. Coadministration of Anti-Viral Monoclonal Antibodies With Routine Pediatric Vaccines and Implications for Nirsevimab Use: A White Paper. Front. Immunol. 2021;12:708939.

15. Felter C. Nirsevimab updated safety and efficacy. ACIP Presentation Slides. ACIP General Meeting. October 19-20, 2022.

16. Fleming-Dutra, K. Workgroup considerations regarding maternal RSV vaccine . ACIP General Meeting February 23, 2023.

17. Fleming-Dutra KE, *et al*. Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus–Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2023;72:1115-22.

18. Francisco L, *et al*. Nirsevimab para la prevención de la enfermedad por virus respiratorio sincitial en niños. Posicionamiento de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. An Pediatr (Barc). 2023;99:257-63.

19. Garegnani L, *et al*. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. Cochrane Database Syst Rev. 2021;11:CD013757.

20. Graham BS. Immunological goals for respiratory syncytial virus vaccine development. Curr Opin Immunol. 2019;59:57-64.

21. Griffin MP, *et al*. Nirsevimab Study Group Single Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. N Engl J Med. 2020;383:415-25.

22. Hammit LI, *et al*. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. N Engl J Med. 2022;386:837-46.

23. Iofrío de Arce A, *et al*; en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Nirsevimab y otras estrategias para la prevención de la infección por VRS. An Pediatr (Barc). 2023;99:221-3.

24. Jones J. Evidence to Recommendations framework for nirsevimab . ACIP General Meeting February 23, 2023.

25. Jones J. Next Steps for the ACIP Maternal & Pediatric RSV Work Group . ACIP General Meeting. October 19-20, 2022.

26. Kampmann B, *et al*; MATISSE Study Group. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. N Engl J Med. 2023;388:1451-64.

27. Karron RA. Preventing respiratory syncytial virus (RSV) disease in children. Science. 2021;372:686-7.

28. Li Y, *et al* for the RESCEU investigators. 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.

29. López-Lacort M, *et al*. Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024. Euro Surveill. 2024;29:pii=2400046.

30. Madhi SA, *et al*, for the Prepare Study Group. Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants. N Engl J Med. 2020;383:426-39.

31. Mazur NI, *et al*. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. Lancet Infect Dis. 2023;23:e2-21.

32. Martinón-Torres F, *et al*; Clinical and economic burden of respiratory syncytial virus in Spanish children: the BARI study. BMC Infect Dis. 2022;22:759-64.

33. Mejias A, *et al*. Respiratory Syncytial Virus Vaccines. Are We Making Progress? Pediatr Infect Dis J. 2019;38:e266-9.

34. Mejias A, *et al*. The journey to a respiratory syncytial virus vaccine. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;125:36-46.

35. Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024 . 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. [Internet].

36. Moline HL, *et al*. Early Estimate of Nirsevimab Effectiveness for Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalization Among Infants Entering Their First Respiratory Syncytial Virus Season - New Vaccine Surveillance Network, October 2023–February 2024. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2024;73:209-14.

37. Muller WJ, *et al*; MELODY Study Group. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. N Engl J Med. 2023;388:1533-34.

38. Munjal I. Safety and Efficacy of RSV Bivalent PreF Maternal Vaccine . ACIP General Meeting. February 23, 2023.

39. Navarro JA, *et al*. RSV: perspectives to strengthen the need for protection in all infants. Emerg Themes Epidemiol. 2021;18:15.

40. Papi A, *et al*; AReSVi-006 Study Group. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. N Engl J Med. 2023;388:595-608.

41. Sánchez-Luna M, *et al*. Trends in respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalizations in children less than 1 year: 2004-2012. Curr Med Res Opin. 2016;32:693-8.

42. Sánchez Luna M, *et al*; en representación de la Junta Directiva de la Sociedad española de Neonatología SENEO Comisión de Infecciones SENEO y Comisión de Estándares de SENEO. Recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología para la profilaxis frente a las infecciones graves por virus respiratorio sincitial con nirsevimab, para la estación 2023-2024. An Pediatr (Engl Ed). 2023;99:264-5.

43. Simões EAF, *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.

44. Simões E, *et al*. Pooled efficacy of nirsevimab against RSV lower respiratory tract infection in preterm and term infants. ESPID 2022 Congress; May 9-13. Hybrid Congress.

45. Societá Italiana di Pediatria. Posizione del Board del Calendario Vaccinale per la Vita e della Società Italiana di Neonatologia sul possibile utilizzo di anticorpi monoclonali a lunga emivita per la prevenzione universale delle malattie da Virus Respiratorio Sinciziale .

46. Société Française de Pédiatrie, Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique, Association Française de Pédiatrie Ambulatoire et Conseil National Professionnel de Pédiatrie. Stratégie de prévention des bronchiolites à VRS des nourrissons Avis des Sociétés Savantes Françaises de Pédiatrie .

47. Societé Pédiatrique de Pneumologie et Allergologie. Position de la SP2A sur les stratégies de prévention de la bronchiolite .

48. Taveras J, *et al*. Preventive Strategies for Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Infants. Neoreviews. 2020;21:e535-45.

49. The Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme: JCVI advice, 7 June 2023 . Published 22 June 2023.

50. Turalde-Mapili MWR, *et al*. The efficacy and safety of nirsevimab for the prevention of RSV infection among infants: A systematic review and meta-analysis. Front Pediatr. 2023;11:1132740.

51. Verwey C, *et al*. Review and Update of Active and Passive Immunization Against Respiratory Syncytial Virus. BioDrugs. 2023;37:295-309.

52. Walsh EE, *et al*; RENOIR Clinical Trial Group. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. N Engl J Med. 2023;388:1465-77.

53. Weil-Olivier C, *et al*. Immunization technologies: Time to consider new preventative solutions for respiratory syncytial virus infections. Hum Vaccin Immunother. 2023;19:2209000.

54. Wildenbeest JG, *et al* for the RESCEU Investigators. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. Lancet Respir Med. 2023;11:341-53.

55. Wilkins D, *et al*. Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of the natural immune response to RSV infection in infants. Nat Med. 2023;29:1172-9.

?

13. Enlaces de interés

- Calendario de inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría 2024
- CAV-AEP. Noticias sobre el VRS
- CDC. Respiratory Syncytial Virus Infection (RSV)
- PATH. RSV vaccine and mAb Snapshot
- The Platform Disease: RSV
- WHO. Preferred Product Characteristics for Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccines
- WHO. Global Respiratory Syncytial Virus Surveillance

?

14. Historial de actualizaciones

25 de enero de 2023	Creación del capítulo con todos sus apartados y cambio de nombre a Manual de Inmunizaciones
06 de febrero de 2023	Actualización del apartado "Inmunogenicidad, eficacia y efectividad" y nuevas citas bibliográficas
20 de marzo de 2023	Actualización de los apartados "Inmunogenicidad, eficacia y efectividad" e "Inmunoprevención en fa tablas 43.1 a 43.4. Nuevas citas bibliográficas
10 de abril de 2023	Actualización de los apartados "Inmunogenicidad, eficacia y efectividad" e "Inmunoprevención en fa tabla 43.5 y la figura 43.5. Nuevas citas bibliográficas
24 de mayo de 2023	Actualización de los apartados "Epidemiología", "Tipos de inmunización, composición y presentaci efectividad", "Indicaciones y esquemas de inmunización" e "Inmunoprevención en fase de investiga figura 43.6. Nuevas citas bibliográficas
13 de junio de 2023	Actualización de los apartados "Inmunogenicidad, eficacia y efectividad" e "Inmunoprevención en fa
1 de agosto de 2023	Cambio de título del apartado 11 de Inmunoprevención en fase de investigación a Otras estrategia los apartados "Tipos de inmunización, composición y presentación", "Indicaciones y esquemas de i inmunoprevención". Nuevas citas bibliográficas
4 de diciembre de 2023	Actualización de los apartados "Indicaciones y esquemas de inmunización" y "Otras estrategias de bibliográficas
1 de enero de 2024	Actualización de los apartados "Inmunogenicidad, eficacia y efectividad" y "Otras estrategias de in bibliográficas y enlace de interés
14 de marzo de 2024	Actualización de los apartados "Inmunogenicidad, eficacia y efectividad" y "Otras estrategias de in bibliográficas

-oOo-

Dirección URL original: https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-43