



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

LA BRONQUIOLITIS Y LA ADMINISTRACIÓN  
DE ANTICUERPOS VRS

*BRONCHIOLITIS AND VRS ANTIBODY  
ADMINISTRATION*

**Grado de Enfermería 2023-2024**

**PRESENTA**

Blanca Gallo Bocos

**DIRECTORA**

Carolina Lechosa Muñiz

## AVISO DE RESPONSABILIDAD

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido.

Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición.

Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.

Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros.

La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.”

<b>RESUMEN.....</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>3</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>4</b>
1.1 PLANTEAMIENTO GENERAL DEL PROBLEMA.....	4
1.1.1 Epidemiología.....	4
1.1.2 Justificación.....	5
1.2 OBJETIVOS.....	5
1.2.1 Objetivo general.....	5
1.2.2 Objetivos específicos.....	5
1.3 METODOLOGÍA.....	6
1.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	6
1.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	6
1.6 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	6
1.7 FLUJOGRAMA.....	7
1.8 ESTRUCTURA.....	7
<b>2. CAPÍTULO 1: BRONQUIOLITIS: CLÍNICA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.....</b>	<b>8</b>
2.1 El virus respiratorio sincitial (VRS).....	8
2.2 La bronquiolitis.....	9
2.3 Factores de riesgo.....	10
2.4 Evaluación.....	10
2.5 Complicaciones a corto y largo plazo.....	12
<b>3. CAPÍTULO 2: ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DE LA BRONQUIOLITIS.....</b>	<b>14</b>
3.1 Transmisión.....	14
3.2 Principales estrategias.....	14
3.4 Lactancia materna.....	14
3.4 Inmunización pasiva contra el VRS.....	15
3.4.1 Inmunoglobulina intravenosa (Respigam).....	15
3.4.2 Anticuerpos monoclonales.....	16
3.4.3 Palivizumab.....	17
3.4.4 Nirsevimab.....	19
<b>4. CAPÍTULO 3: VENTAJAS DEL USO DE NIRSEVIMAB Y LÍNEAS FUTURAS.....</b>	<b>21</b>
4.1 Eficacia y seguridad de nirsevimab.....	21
4.2 Ventajas de nirsevimab.....	22
4.3 Información sobre la inmunización pasiva para los padres.....	24
4.4 Líneas futuras: vacuna materna.....	25
<b>5. CONCLUSIONES.....</b>	<b>27</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>28</b>

## RESUMEN

La bronquiolitis es una enfermedad provocada principalmente por el virus respiratorio sincitial (VRS), que se puede desarrollar a lo largo de la vida en distintas edades, con un predominio de contagios entre los meses de octubre y marzo, con más frecuencia durante los dos primeros años de vida. Se caracteriza por una inflamación de las vías aéreas causando dificultad respiratoria y teniendo asociados distintos signos y síntomas como tos, sibilancias y trabajo respiratorio.

Existen diferentes estrategias de prevención contra el VRS, estando en desarrollo en las últimas décadas el uso de los anticuerpos monoclonales. Hasta ahora, el anticuerpo palivizumab era el que se utilizaba, autorizado para recién nacidos con determinados factores de riesgo.

Recientemente se ha autorizado el empleo del anticuerpo nirsevimab en todos los recién nacidos como forma de prevención para el VRS, abarcando una protección más amplia respecto al palivizumab.

En Cantabria, desde octubre de 2023, se ha iniciado la inmunización con nirsevimab. Estos anticuerpos se administran mediante una dosis intramuscular en el hospital después del parto, antes de que la madre sea dada de alta para regresar a su domicilio. Este proceso es similar a la administración de la vitamina K. Además, también es posible recibir la vacuna en Atención Primaria.

**Palabras clave:** bronquiolitis, VRS, nirsevimab y anticuerpos.

## ABSTRACT

Bronchiolitis is a disease primarily caused by the respiratory syncytial virus (RSV), which can develop at different ages throughout life, with a peak in infections between the months of October and March, most commonly during the first two years of life. It is characterized by inflammation of the airways leading to respiratory difficulty and is associated with various signs and symptoms such as coughing, wheezing, and respiratory distress.

Various prevention strategies against RSV exist, with the use of monoclonal antibodies being developed in recent decades. Up until now, palivizumab antibody was utilized, authorized for newborns with specific risk factors.

Recently, the use of the antibody nirsevimab has been authorized for all newborns as a preventative measure against RSV, offering broader protection compared to palivizumab.

In Cantabria, since October 2023, nirsevimab immunization has commenced. These antibodies are administered via an intramuscular dose in the hospital postpartum, before the mother is discharged to return home. This process is akin to the administration of vitamin K. Additionally, it is also feasible to receive the vaccine at Primary Care centers.

**Key words:** bronchiolitis, RSV, nirsevimab and antibodies.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 PLANTEAMIENTO GENERAL DEL PROBLEMA

La bronquiolitis se define como un síndrome clínico de dificultad respiratoria que ocurre en niños menores de 2 años de edad (1). La bronquiolitis es una de las principales causas de enfermedad y hospitalización en neonatos y niños menores de edad (1).

#### **EPIDEMIOLOGÍA**

La bronquiolitis en lactantes menores de 1 año es la causa más frecuente de hospitalización de 24.2 por cada 1000 bebés cada año en los Estados Unidos. Se ha demostrado que el Virus Respiratorio Sincitial (VRS) representa el 22% de todos los episodios de infección del tracto respiratorio en niños a nivel mundial (2).

Las infecciones por VRS representan entre el 60% y el 80% de las bronquiolitis infantiles y hasta el 40% de las neumonías pediátricas (3). Por otro lado, los neonatos que tienen bronquiolitis por VRS en los primeros años de vida pueden tener un mayor riesgo de desarrollar asma más adelante en la infancia y un mayor riesgo de sibilancias recurrentes (3).

Aunque las infecciones por VRS pueden ocurrir en cualquier momento del año, su manifestación como enfermedad se caracteriza por epidemias estacionales claramente definidas y, en cierta medida, predecibles (3).

En regiones ampliamente representadas en el hemisferio norte, como Estados Unidos, el Reino Unido, Francia y Alemania, los brotes de VRS tienden a iniciar en los meses de noviembre o diciembre, alcanzando su punto máximo durante el invierno, generalmente en enero o febrero, y declinan hacia marzo o abril (3). Con notable consistencia, estos brotes no suelen manifestarse durante los períodos cálidos de verano, donde las tasas de infección permanecen relativamente bajas (3). Por el contrario, en regiones tropicales con climas húmedos, los brotes de VRS alcanzan su pico con mayor proximidad a la temporada de lluvias (3). En resumen, las epidemias anuales de VRS parecen seguir una tendencia "impulsada por el clima", con correlaciones entre varias variables climáticas promediadas anualmente y el momento y la amplitud del ciclo del VRS (3).

La mortalidad en los países desarrollados no es común, ya que ocurre en menos de 10 individuos por cada 1.000.000 de nacidos vivos. Sin embargo, a nivel mundial, el VRS es una de las principales causas de muerte, y en todo el mundo, una de cada 50 muertes entre niños de 0 a 5 años y una de cada 28 muertes entre niños de 1 mes a 6 meses son atribuibles al VRS (4).

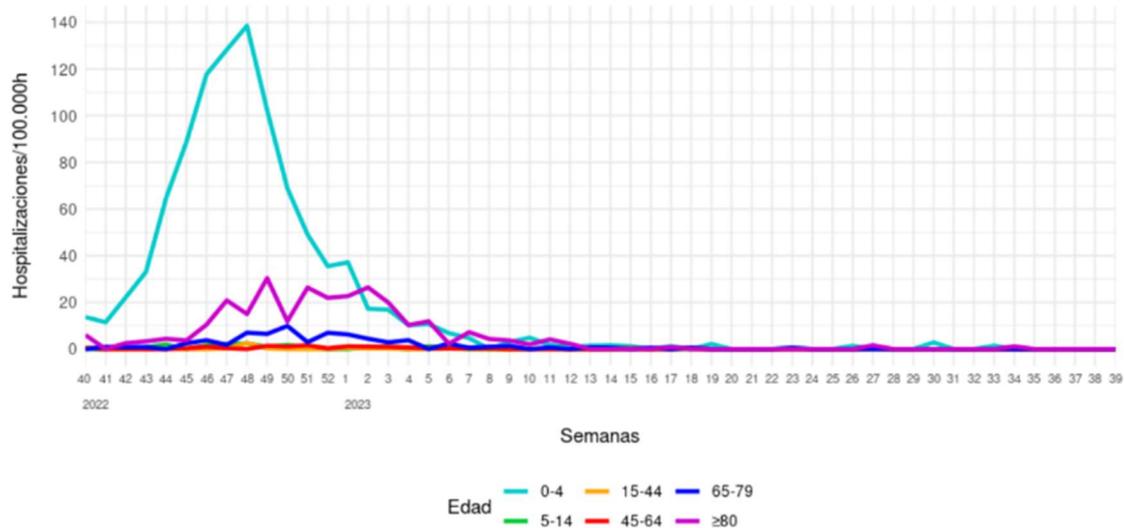
La morbilidad y la mortalidad son significativamente más altas en un subconjunto de pacientes, incluidos los bebés prematuros, los pacientes con trastornos cardíacos, pulmonares, neurológicos e inmunosupresores preexistentes, y los ancianos (5).

La bronquiolitis es la primera causa de ingreso hospitalario en el primer año de vida en España y a los 2 años, prácticamente el 100% de los niños la habrá padecido (6). La incidencia de hospitalización asociada al VRS en Europa es de aproximadamente el 1,8% (7).

Cabe destacar que se estima que 43,2 de cada 1.000 niños de  $\leq 1$  año están hospitalizados con VRS (datos de septiembre de 2017 a junio de 2018, en España) (8).

La gran parte de las hospitalizaciones por VRS en España en la temporada 2022-2023, se dieron en niños menores de 4 años, alcanzando el pico máximo durante los meses de noviembre y diciembre (9) (ver figura1).

Figura 1: Hospitalizaciones de VRS por grupos de edad en España (temporada 2022-2023).



Fuente: Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en Atención Primaria (IRAs) y en Hospitales (IRAG) Gripe, COVID [Internet]. Instituto de Salud Carlos III. Isciii.es.).

### JUSTIFICACIÓN

Recientemente, Europa y España han autorizado el uso de nirsevimab, un anticuerpo monoclonal, para la prevención de la infección por VRS en lactantes menores de 1 año, y también se han publicado varios ensayos clínicos que han analizado los resultados de su uso en prematuros nacidos entre las semanas 29 y 35 de gestación, prematuros tardíos y nacidos a término (7).

Al tratarse de una inmunización novedosa para la prevención de la bronquiolitis me ha parecido interesante escogerlo para la realización de mi trabajo de fin de grado, ya que puede prevenir las hospitalizaciones en niños a causa de dicha enfermedad.

### 1.2 OBJETIVOS

#### OBJETIVO GENERAL

- Analizar la evidencia científica disponible a cerca de la administración de anticuerpos VRS para la prevención de la bronquiolitis en el niño.

#### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la bronquiolitis.
- Describir las estrategias de prevención de la bronquiolitis en el niño.
- Identificar las ventajas de la administración de VRS en el recién nacido.

### 1.3 METODOLOGÍA

Tabla 1: Descriptores DeCS y MeSH:

DECS	MESH
<i>Bronquiolitis</i>	<i>Bronchiolitis</i>
<i>Virus Sincitial Respiratorio</i>	<i>Respiratory Syncytial Viruses</i>
<i>Anticuerpos</i>	<i>Antibodies</i>

### 1.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

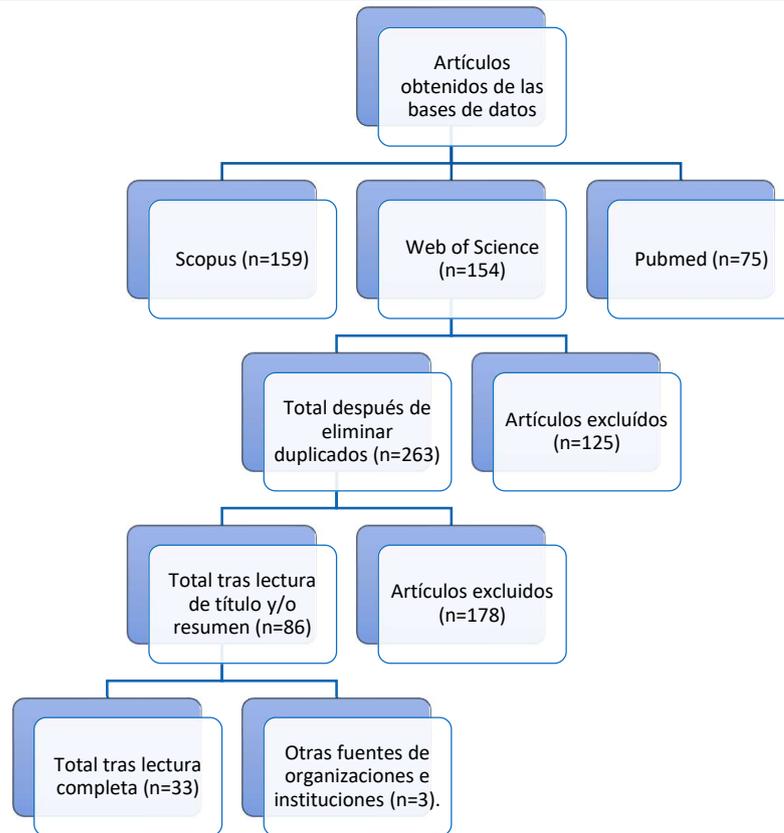
- Artículos que hayan sido publicados en los últimos 5 años (2019-2023).
- Artículos que contribuyan a alcanzar los objetivos expuestos.
- Artículos con el texto completo disponible.

### 1.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Artículos con información de países que no son España.

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA				
BASE DE DATOS	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA			RESULTADOS
PUBMED	((“bronchiolitis”))	AND	((“respiratory syncytial viruses”)) AND (“antibodies”)	75
WEB OF SCIENCE	((“bronchiolitis”))	AND	((“respiratory syncytial viruses”)) AND (“antibodies”)	154
SCOPUS	((“bronchiolitis”))	AND	((“respiratory syncytial viruses”)) AND (“antibodies”)	159

## 1.6 FLUJOGRAMA



## 1.7 ESTRUCTURA

El trabajo está estructurado en 3 capítulos:

→ Capítulo 1: Bronquiolitis: clínica y factores de riesgo asociados.

En este capítulo se describirán los signos y síntomas más frecuentes de la bronquiolitis; así como las condiciones más predisponentes para desarrollarla y su diagnóstico.

→ Capítulo 2: Estrategias de prevención de la bronquiolitis.

En este apartado se abordarán estrategias clave para prevenir la bronquiolitis. Se destacan medidas preventivas, como la promoción de la lactancia materna y la inmunización pasiva con el objetivo de reducir la incidencia de la bronquiolitis.

→ Capítulo 3: Ventajas de la administración de anticuerpos VRS.

Por último, en este capítulo se resaltarán los beneficios de la administración de anticuerpos VRS para reducir las hospitalizaciones en niños reduciendo la gravedad de las infecciones respiratorias.

### 2.1 EL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL (VRS)

El virus respiratorio sincital (VRS), perteneciente al género *Pneumovirus* de la familia *Paramyxoviridae*, es un virus de ARN monocatenario con envoltura con dos subtipos A y B antigénicamente diferentes con 11 y 23 genotipos, respectivamente (10).

El ARN del VRS, que consta de alrededor de 15.000 bases, lleva consigo 10 genes responsables de la producción de 11 proteínas, tanto estructurales como no estructurales (11). Entre estas, las glicoproteínas de fusión (F) y de adhesión (G) presentes en la envoltura son fundamentales para la capacidad infecciosa y la virulencia del virus, y son esenciales para generar una respuesta inmunitaria en el huésped, ya que tienen la capacidad de provocar la producción de anticuerpos neutralizantes contra la infección (11).

La proteína G, una glicoproteína presente en el virus, es encargada de adherirse al receptor celular del huésped durante el proceso de infección y destaca por su notable variabilidad dentro del ámbito viral (11).

Por otro lado, la proteína F, otra glicoproteína, facilita tanto la conexión al receptor celular tipo Toll 4 (TLR-4) como la fusión de la membrana viral con la membrana celular del huésped. Esta proteína exhibe una alta conservación tanto en su estructura antigénica como genética. Además, la proteína F presenta dos formas conformacionales, preF y postF, que corresponden respectivamente a antes y después de la fusión de las membranas. Se han identificado hasta seis epítomos antigénicos distintos (Ø, I, II, III, IV y V) en esta proteína. La capacidad de los anticuerpos para neutralizar la infección es más efectiva cuando se dirigen a los epítomos preF en comparación con los postF (11).

Dada su alta conservación y su papel como determinante principal en la respuesta inmunitaria, la proteína F es el objetivo primordial en el desarrollo de vacunas y anticuerpos monoclonales, especialmente en su conformación preF (11).

Los casos severos de infección por el VRS se han asociado con un sistema inmunitario aún no desarrollado, evidenciado por una mayor presencia de la respuesta de los linfocitos T colaboradores tipo 2 (Th2) en comparación con la respuesta antiviral de los linfocitos T tipo 1 (Th1), que se caracteriza por la acción del interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) (11). Esta situación se asocia, después de la fase aguda de la infección, con una mayor reactividad de las vías respiratorias y una mayor susceptibilidad al desarrollo de asma, especialmente en neonatos prematuros (11).

En un análisis multivariable destinado a identificar los factores inmunológicos que podrían influir en el curso clínico, se observó que una mayor exposición a interferones (IFN) estaba relacionada con una reducción en la probabilidad de ser hospitalizado. Esto sugiere que respuestas inmunitarias innatas sólidas están vinculadas con formas leves de la enfermedad por VRS en niños menores de 2 años (11).

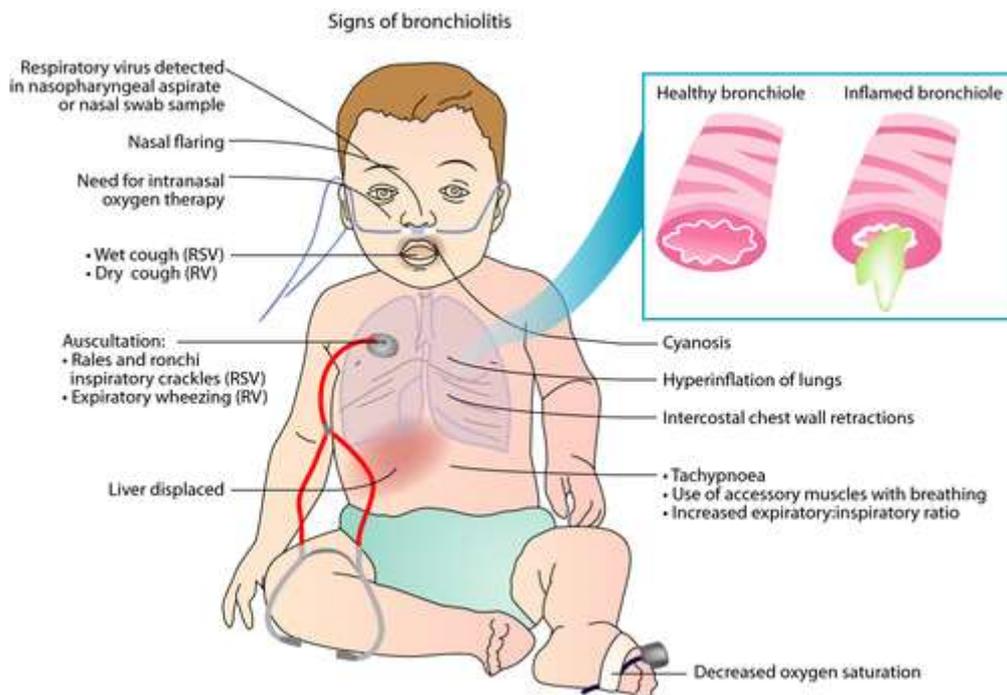
El virus respiratorio sincital (VRS) fue descubierto en 1956, y al año siguiente se estableció su vínculo como el principal agente causante de la bronquiolitis. Este virus es la causa principal de infecciones en las vías respiratorias inferiores en niños menores de un año, especialmente en casos de bronquiolitis y neumonía. También tiene un impacto significativo en adultos mayores de 65 años y en individuos con condiciones médicas de riesgo (11).

## 2.2 LA BRONQUIOLITIS

La bronquiolitis se describe como una inflamación inducida por virus de los bronquiolos pequeños y el tejido circundante (10). Las infecciones por VRS causan inflamación que conduce a la obstrucción de las vías respiratorias y espasmos del músculo liso bronquial (12).

Clínicamente, la bronquiolitis se caracteriza por la dificultad respiratoria espiratoria en los lactantes. Sus síntomas incluyen tos, taquipnea, hiperinsuflación, retracción torácica, crepitaciones generalizadas y sibilancias (10). La apnea se presenta hasta en el 20% de los lactantes y niños pequeños, predominantemente en los prematuros, y puede ser el síntoma predominante en los lactantes ingresados en el hospital (12).

Figura 2: Signos de la bronquiolitis



Fuente: *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*.

Los síntomas como dificultad respiratoria, hinchazón nasal, contracturas intercostales o supraclaviculares, uso de musculatura accesoria y ruidos respiratorios alcanzan su punto máximo entre los 2 y 4 días posteriores a su aparición, tiempo en el que, sin embargo, la fiebre, la congestión y la secreción nasal, disminuyen (12).

La mayoría de los niños con bronquiolitis tienen radiografías normales o hallazgos radiográficos consistentes con bronquiolitis simple, como engrosamiento peribronquial, hiperinsuflación y atelectasia (12).

La gravedad de las manifestaciones clínicas también varía considerablemente dependiendo de si la infección es primaria o secundaria (12). Casi todos los niños han sido infectados con el VRS antes de los 2 años de edad y las infecciones repetidas son comunes a lo largo de la vida (12).

El VRS se propaga por transmisión horizontal, a través de gotitas de saliva y a través del contacto con objetos y superficies contaminados (12). Se trata de una patología altamente transmisible

con un alto impacto en la población infantil, que presentan pérdidas de calidad de vida tras el diagnóstico en un 39% y niveles de estrés tras el alta hospitalaria en un 79% de los casos (9).

La causa viral se encuentra en alrededor del 30% al 50% de los casos de neumonía, ya sea como la única causa o en combinación con bacterias. Esta asociación con virus es más común en niños menores de 3 años, y VRS es uno de los principales implicados (11). La etiología vírica de las neumonías tiene como indicador más común la presencia de sibilancias (11).

### 2.3 FACTORES DE RIESGO

Algunos de los factores de riesgo que se han identificado para las infecciones graves por VRS son los siguientes (13):

- Antecedentes de prematuridad (menos de 32 a 34 semanas de edad gestacional) (13).
- Enfermedad neuromuscular (13).
- Cardiopatías congénitas (13).
- Enfermedad pulmonar crónica (13).
- Inmunodeficiencia (13).
- La edad sigue siendo el mayor factor de riesgo para la bronquiolitis, ya que los niños pequeños tienen vías respiratorias de pequeño diámetro, capacidad respiratoria deteriorada y baja reserva respiratoria (7). Existe mayor riesgo en menores de 3 meses (13).
- Otro factor de riesgo importante es la presencia de hermanos mayores. Los hermanos mayores son una fuente mayor de propagación de la infección que los adultos, ya que pasan mucho tiempo en guarderías y escuelas donde el VRS puede propagarse con facilidad (14).
- La asistencia a la guardería también se muestra como factor que aumenta el riesgo (15).
- Considerando factores externos que pueden ser modificados en el entorno de los individuos, la exposición al tabaco constituye un factor de riesgo bien establecido, tanto para la susceptibilidad de sufrir un episodio de bronquiolitis como para que éste sea más severo (15).

### 2.4 EVALUACIÓN

El diagnóstico del VRS y, posteriormente, de la bronquiolitis, es fundamentalmente clínico, basado en la historia y la exploración física del niño, sin ser necesarias de forma rutinaria exámenes o imágenes de confirmación (5).

Los signos y síntomas de la bronquiolitis no permiten distinguir entre los casos causados por el VRS y aquellos provocados por otros agentes etiológicos. Por lo tanto, el diagnóstico específico de la causa subyacente requiere la identificación del virus presente en las secreciones respiratorias (16).

Existen cuatro formas microbiológicas principales que pueden contribuir al diagnóstico de VRS: detección molecular mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, pruebas rápidas de detección de antígenos (RADT), ensayos de inmunofluorescencia directa (DFA) y cultivo de virus (12).

Tradicionalmente, el cultivo viral ha sido considerado como el estándar de oro para el diagnóstico de la infección por VRS. Esta prueba ofrece la ventaja de detectar coinfecciones y otros virus involucrados. No obstante, su aplicación en la práctica clínica se ve limitada debido a su alto coste, la complejidad técnica y, sobre todo, el retraso en la obtención de los resultados (16).

La mayoría de los laboratorios emplean pruebas de detección de antígenos debido a su capacidad para generar resultados de manera rápida, disponibles inmediatamente después del diagnóstico del paciente. Entre estas técnicas, los métodos de inmunofluorescencia directa o indirecta han demostrado una sensibilidad y especificidad aceptables en comparación con el cultivo viral. No obstante, su ejecución es compleja y conlleva una carga de trabajo mayor, así como cierta demora (aproximadamente horas) y dependencia de laboratorios especializados. Por otro lado, las técnicas de enzoinmunoanálisis (EIA), inmunocromatografía e inmunoensayo óptico (IEO) son más simples de realizar e interpretar, proporcionan resultados rápidos (en 10-20 minutos) y están disponibles en los puntos de atención al paciente. Sin embargo, se ha observado una cierta disminución en la sensibilidad en comparación con la inmunofluorescencia directa (16).

Las pruebas basadas en la amplificación de ácidos nucleicos mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ofrecen una sensibilidad superior, permitiendo la detección de un considerable porcentaje de virus respiratorio sincitial (VRS) que no son identificados por medio del cultivo viral o pruebas de detección de antígenos, lo que las convierte en el nuevo estándar de referencia. No obstante, su aplicación en la práctica clínica se ve limitada debido a su costo elevado, su complejidad técnica y la falta de estandarización (16).

Las muestras de hisopos nasofaríngeos son más sensibles que las de los hisopos orofaríngeos debido a la mayor carga viral en la nasofaringe que en la orofaringe (12).

El momento de la toma de muestras afecta directamente a la precisión de un diagnóstico de laboratorio. Para obtener la máxima sensibilidad, se aconseja recolectar muestras preferiblemente en los primeros 4 días después de la aparición de la enfermedad (12).

Solo se debe solicitar una radiografía de tórax si existe sospecha clínica de una complicación como neumotórax o neumonía bacteriana (13).

Para evaluar de manera objetiva el grado de afectación por la bronquiolitis, se utiliza la Escala de Tal modificada: leve < 5 puntos; moderada 6-8 puntos; grave > 8 puntos (ver tabla 2) (17).

Tabla 2: Escala de Tal Modificada.

	0	1	2	3
<i>Frecuencia Respiratoria:</i>	≤ 40 rpm	41-55 rpm	56-70 rpm	≥ 70 rpm
<i>Edad &lt; 6 meses</i>	≥ 30 rpm	31-45 rpm	46-60 rpm	≥ 60 rpm
<i>Edad ≥ 6 meses</i>				
<i>Sibilancias/crepitantes</i>	No	Sibilancias solo en la espiración.	Sibilancias insp/esp, audibles con estetoscopio.	Sibilancias insp/esp audibles sin estetoscopio.

<i>Retracciones</i>	No	Leves: subcostal, intercostal.	Moderadas: intercostales.	Intensas: intercostales y supraesternal; cabeceo.
<i>Saturación de O<sub>2</sub></i>	≥ 95%	92-94%	90-91%	≤ 89%

Fuente: Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP).

Esta evaluación debe realizarse siempre después de aspirar las secreciones nasofaríngeas, dado que la obstrucción en esta área puede agravar notablemente los signos de dificultad respiratoria (17).

Es importante monitorizar la saturación de oxígeno de forma intermitente, junto con otras constantes vitales como la frecuencia respiratoria. Se recomienda una monitorización continua en niños que estén recibiendo oxígeno suplementario. La interpretación de los valores de saturación de oxígeno debe hacerse teniendo en cuenta el estado clínico general del paciente, como su nivel de alerta, estado de conciencia, presencia de tos, entre otros (17).

## 2.5 COMPLICACIONES A CORTO PLAZO Y LARGO PLAZO

Las complicaciones más comunes a corto plazo incluyen apneas, que pueden manifestarse como los primeros síntomas de la infección por VRS, especialmente en lactantes menores de 12 meses, y la insuficiencia respiratoria, que puede necesitar intervención ventilatoria o suministro de oxígeno adicional debido a niveles bajos de oxígeno en la sangre (hipoxemia) (11).

Además, puede surgir dificultad en la ingestión de alimentos y líquidos, lo que aumenta el riesgo de hipoglucemia, desnutrición o deshidratación; lo que puede requerir la administración de líquidos o nutrientes a través de sonda gástrica o vía parenteral (11).

La infección viral también puede predisponer a la sepsis, tanto por la acción directa del virus como por coinfección o sobreinfección bacteriana. Esta condición puede desencadenar otitis media aguda, otomastoiditis, neumonía y sepsis de origen bacteriano (11).

La presencia de la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) se ha relacionado con un aumento en la frecuencia de enfermedades respiratorias bacterianas, con especial énfasis en su conexión significativa con la enfermedad neumocócica invasiva. En contraste con otros virus respiratorios, se han identificado interacciones de interferencia y sinergia entre el VRS y otros virus como el de la gripe, lo que puede provocar coinfecciones que resultan en una severidad mayor que las infecciones individuales (11).

La incidencia de coinfección con otros virus durante infecciones de las vías respiratorias inferiores causadas por el virus respiratorio sincitial VRS muestra una notable variabilidad en diversos estudios, con tasas que oscilan entre el 11% y el 56% (18). Este fenómeno puede estar influenciado por la composición demográfica de las poblaciones estudiadas, la fluctuación estacional de los virus respiratorios y la amplitud de los patógenos examinados en cada investigación (18).

Por otra parte, la enfermedad grave causada por el VRS durante los primeros años de vida aumenta la probabilidad de tener sibilancias recurrentes durante la infancia, así como el riesgo de desarrollar asma y problemas respiratorios hasta la adultez (11). Aquellos que no han

contraído el VRS durante su primer año de vida tienen un 26% menos de riesgo de desarrollar asma (11).

Un estudio longitudinal realizado por Sigurs et al en Suecia que examinó a niños menores de 1 año ingresados en el hospital con infección de las vías respiratorias inferiores por VRS, y los siguió hasta los 18 años de edad, reveló una mayor incidencia de asma/sibilancias recurrentes (39% frente a 9%), alergia clínica (43% frente a 17%) y sensibilización a alérgenos perennes (41% frente a 14%) en el grupo de pacientes expuestos al VRS en comparación con los controles (18).

Además, otro estudio de cohorte realizado entre 1995 y 2000 por Carroll et al en Tennessee encontró que el 31% de los niños que desarrollaron asma en la primera infancia habían experimentado bronquiolitis clínicamente significativa durante la infancia, con una prevalencia de asma del 22% entre los niños hospitalizados debido a bronquiolitis (18). De hecho, se ha evidenciado que el nacimiento antes del período de máxima actividad viral durante el invierno se relaciona con un incremento del riesgo de padecer asma en la edad adulta (18). Los bebés nacidos cuatro meses antes del punto álgido de la actividad viral presentaban un 29% más de probabilidad de desarrollar asma en comparación con aquellos nacidos doce meses antes de dicho período (18).

Durante las últimas seis décadas, se han realizado varios intentos infructuosos para identificar candidatos adecuados para la prevención del virus respiratorio sincitial (VRS) o desarrollar un tratamiento antiviral eficaz para los lactantes. Por consiguiente, las infecciones por VRS representan un desafío significativo para la salud pública, reconocido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que promueve una estrategia exhaustiva de prevención del VRS, particularmente durante los primeros 15 meses de vida. (9).

## 3. CAPITULO 2: ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DE LA BRONQUIOLITIS

### 3.1 TRANSMISIÓN

El VRS es un patógeno restringido a los seres humanos y, por lo general, se propaga a través de los aerosoles, es decir, las gotitas de saliva o moco que se expulsan al toser, estornudar o hablar; las manos y los fómites contaminados con dichos fluidos (2); y se propaga al tracto respiratorio, donde se dirige preferentemente a las células epiteliales ciliadas apicales (19).

El intervalo de incubación del VRS, definido como el lapso transcurrido desde la exposición inicial al virus hasta la manifestación clínica de la enfermedad, se estima entre 3 y 5 días (19).

### 3.2 PRINCIPALES ESTRATEGIAS

En un principio, es crucial reducir al máximo los factores ambientales adversos, como el hacinamiento y la exposición al humo del tabaco, en la medida de lo posible. Además, educar a los padres sobre prácticas higiénicas para disminuir la exposición del lactante al VRS y otros virus respiratorios es otro aspecto fundamental a considerar (20).

La restricción del acceso de niños a entornos cerrados con una alta densidad de personas, particularmente durante los meses de otoño e invierno, donde se registra una mayor circulación del VRS, conforme ha sido previamente mencionado, se recomienda como medida preventiva. Durante la primera oleada de la pandemia de COVID-19 en el año 2020, las medidas de confinamiento y los protocolos de aislamiento implementados contribuyeron significativamente a la contención de la propagación del VRS, resultando en una reducción casi total de casos a nivel global hacia finales del invierno. Sin embargo, con la reapertura de escuelas y guarderías en diversos países, se observó un incremento inusual de las infecciones por VRS fuera de su temporada habitual (21).

Las estrategias implementadas para mitigar la propagación de la pandemia de COVID-19 durante el año 2020, junto con otros factores potenciales como la interferencia viral, han ejercido una influencia significativa en la regularidad estacional del VRS (11). En la temporada 2022-2023, se ha identificado un incremento notable en la incidencia epidémica y en el número de hospitalizaciones asociadas a infecciones por VRS, lo cual se atribuye a una falta de exposición previa a este virus durante los primeros meses de vida en temporadas precedentes (11).

### 3.3 LACTANCIA MATERNA

La promoción de la lactancia materna se postula como una medida protectora contra la bronquiolitis asociada al VRS, tanto en lactantes que son alimentados exclusivamente con leche materna como en aquellos que reciben una alimentación parcial con la misma, persistiendo este efecto incluso después del proceso de destete. Se ha observado que la lactancia materna durante menos de dos meses en neonatos prematuros, así como la ausencia completa de este tipo de alimentación, constituyen factores de riesgo significativos para el desarrollo de infecciones graves por VRS que requieren hospitalización (22). Los lactantes alimentados con leche materna tienen menor incidencia de infecciones respiratorias, menor duración de los episodios y menor tasa de hospitalización por tal motivo (15, 22).



para su aplicación en el tratamiento de poblaciones de alto riesgo, como lactantes prematuros y niños con enfermedades cardíacas congénitas (23).

En 1993, Groothuis et al. realizaron un estudio que evaluó la eficacia del VRS-IGIV en 249 niños con displasia broncopulmonar, enfermedades cardíacas congénitas y recién nacidos prematuros  $\leq 35$  semanas de edad gestacional, observando una reducción en la duración de la hospitalización y los síntomas con la administración de dosis altas de VRS-IGIV durante cinco veces durante la temporada de VRS. Sin embargo, se registraron seis muertes durante el estudio, principalmente asociadas a enfermedades coronarias (23).

Para evaluar la seguridad y eficacia del VRS-IGIV, se realizaron dos estudios adicionales: el ensayo PREVENT y el ensayo CARDIAC (23).

- El estudio PREVENT en 1997 mostró que la administración mensual de VRS-IGIV reducía la incidencia de hospitalización en lactantes prematuros y niños con displasia broncopulmonar menores de dos años (23).
- En el ensayo CARDIAC, se encontró que el VRS-IGIV no reducía la hospitalización en todos los niños con enfermedades cardíacas congénitas, sino solo en lactantes menores de 6 meses. Sin embargo, se observó una mayor frecuencia de episodios cianóticos y malos resultados después de la cirugía en el grupo tratado con VRS-IGIV, posiblemente debido a hiperviscosidad (23).

En 1996, la FDA autorizó el uso de RespiGam en bebés prematuros y niños con displasia broncopulmonar, pero este producto presentaba deficiencias como sobrecarga de líquidos, hipoxemia o cianosis, eventos adversos en niños con enfermedades cardíacas congénitas, administración intravenosa y la necesidad de retrasar la vacunación con vacunas vivas (23). Debido a esto, RespiGam fue retirado del mercado en 2004 tras la introducción de palivizumab, el primer anticuerpo monoclonal anti-VRS (23).

### **3.4.2 ANTICUERPOS MONOCLONALES**

En los años 90, comenzó el desarrollo de anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos contra las glicoproteínas de superficie del VRS, con el propósito de lograr una profilaxis con mayor precisión y eficacia mejorada en comparación con el VRS-IGIV (23).

En los años 90, se llevaron a cabo ensayos clínicos para estudiar tres de los primeros anticuerpos monoclonales dirigidos contra la glicoproteína F del VRS: HNK20, SB209763 y MEDI-493 (palivizumab) (23).

La elección de la proteína F se basó en su capacidad para neutralizar tanto los subtipos A como B del VRS, evitando la fusión entre la membrana viral y celular y la formación de sincitios en los pulmones, lo que bloquea la propagación del virus de célula a célula (23).

HNK20, un anticuerpo de inmunoglobulina A (IgA), mostró resultados prometedores en estudios iniciales con ratones y monos al ser administrado intranasalmente, pero, tras su humanización, perdió eficacia tanto in vitro como en modelos animales, lo que resultó en el abandono de su investigación (23). Por otro lado, SB209763 (también conocida como RSHZ19) era un anticuerpo monoclonal IgG humano remodelado que, aunque inicialmente mostró eficacia en la neutralización del VRS en estudios con ratas y voluntarios sanos, cuando se comparó directamente con otro anticuerpo monoclonal IgG1, MEDI-493 (palivizumab), en lactantes en

riesgo de enfermedad grave por VRS, demostró una menor eficacia clínica (23). Estos resultados llevaron a la aprobación de la FDA del palivizumab únicamente para la inmunización pasiva contra el VRS en niños de alto riesgo (23).

### **3.4.3 PALIVIZUMAB**

Una táctica relevante en la inmunización pasiva implica la utilización del anticuerpo monoclonal palivizumab (conocido comercialmente como Synagis® por AstraZeneca), el cual recibió autorización en los Estados Unidos en 1998 y en la Unión Europea en 1999 (11). La aplicación de este medicamento ofrece un cierto grado de protección contra la infección por VRS y sus posibles complicaciones (11).

Los estudios clínicos han evidenciado que la administración mensual de palivizumab es requerida para reducir los indicadores de la enfermedad en el grupo estudiado, y que esta dosis garantiza la presencia detectable de anticuerpos monoclonales en el suero hasta el día 30 después de la inmunización (24).

En los ensayos clínicos de fase III/IV, se ha comprobado la efectividad del palivizumab en la reducción de la hospitalización por VRS, la disminución del número de días de internación hospitalaria, la baja incidencia de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) y la menor gravedad de la Infección Viral Respiratoria Inferior (IVRI) en niños con prematuridad, displasia broncopulmonar y cardiopatía coronaria (23). Estos niños recibieron cinco dosis de palivizumab (15 mg/kg) administradas por inyección intramuscular cada 30 días, siguiendo las pautas recomendadas por los ensayos de fase I/II (23).

La principal limitación del palivizumab radica en su relación costo-efectividad considerablemente alta, ya que puede requerirse un número significativo de dosis, hasta cinco en algunos casos, para reducir la probabilidad de una infección severa o potencialmente mortal por el VRS en una población de alto riesgo (24). Esto se debe a la vida media corta del anticuerpo en el organismo, lo que sugiere que el palivizumab no logra inducir una protección inmunitaria sostenida en el individuo (24).

El Grupo de Estudio IMPact-RSV realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que involucró a 139 centros médicos en los Estados Unidos, el Reino Unido y Canadá durante la temporada de VRS de 1996 y 1997 (23). En este estudio se incluyeron lactantes prematuros (menos de 35 semanas de edad gestacional) menores de 6 meses al inicio de la temporada epidémica, así como niños prematuros con displasia broncopulmonar menores de 2 años, que requirieron tratamiento médico en los seis meses previos al inicio de la temporada epidémica (24). Un grupo de 1,502 niños fue asignado al azar para recibir 5 inyecciones mensuales de 15 mg/kg de palivizumab por vía intramuscular (n=1,002), mientras que a otro grupo se le administró un volumen equivalente de placebo (n=500) (11).

La profilaxis con palivizumab resultó en una disminución del 55% en la hospitalización por VRS (23). Además, el grupo tratado con palivizumab presentó una estancia hospitalaria más breve y una menor frecuencia de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) en comparación con el grupo que recibió placebo (23). Con base en este estudio, en 1998, la Academia Americana de Pediatría (AAP) elaboró las primeras directrices sobre el uso de palivizumab (23).

Las directrices de la Academia Americana de Pediatría (AAP) establecieron la administración de palivizumab en poblaciones de niños similares a las del estudio IMpact-RSV, con algunas excepciones (23). Para lactantes de 33 a 35 semanas de edad gestacional (wGA), con bajo riesgo de hospitalización por enfermedad respiratoria grave, se consideró que los costos y las dificultades logísticas asociadas con el uso de palivizumab superaban a los posibles beneficios y por lo tanto, se requerían factores de riesgo adicionales, como enfermedad neurológica, presencia de hermanos menores, asistencia a guarderías, exposición al humo de tabaco, cirugía cardíaca programada o dificultades en el acceso a atención médica especializada para enfermedades respiratorias graves, para justificar la profilaxis con palivizumab en este grupo (23).

En 2003, la AAP emitió recomendaciones adicionales para bebés y niños con cardiopatía coronaria, incluyendo aquellos menores de dos años con cardiopatía coronaria hemodinámicamente significativa, especialmente si recibían tratamiento para controlar la insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión pulmonar moderada a grave o cardiopatía coronaria cianótica (23).

En 2009, las directrices se modificaron para incluir la asistencia a guarderías o convivencia con niños menores de cinco años como los únicos factores de riesgo para enfermedades graves en lactantes nacidos entre las 32 y 35 semanas de edad gestacional, sugiriendo un máximo de tres dosis de palivizumab para este grupo (23).

En 2014, debido a nuevos estudios que demostraron un mayor riesgo de hospitalización por VRS en lactantes nacidos antes de las 29 wGA, las recomendaciones de la AAP cambiaron nuevamente, permitiendo la administración de hasta cinco dosis de palivizumab durante una temporada a recién nacidos prematuros nacidos antes de las 29 semanas de edad gestacional (23).

En la tabla que se muestra a continuación (*tabla 3*) se puede ver una comparativa de las recomendaciones de los años 2009 y 2014 sobre la profilaxis con palivizumab según los distintos grupos de pacientes, donde se observa que se ha reducido el grupo de pacientes hacia los que va dirigida (23).

La inmunización con palivizumab continúa siendo considerada como una alternativa para niños con alto riesgo, tal como se indica en la declaración de política de la AAP de 2014.

La más reciente revisión de las pautas de la AAP (realizada en 2014), restringió la administración de palivizumab a bebés prematuros con una edad gestacional inferior a 29 semanas y a niños menores de un año de edad (25).

En la actualidad, se están evaluando distintas alternativas innovadoras para prevenir el VRS severo en todos los lactantes, independientemente de si han nacido a término o prematuramente. Este proceso de investigación podría influir de manera considerable en las recomendaciones para la profilaxis del VRS en un futuro próximo (19).

Tabla 3: Comparación de las guías de la AAP de 2009 y 2014 sobre la profilaxis del VRS con palivizumab.

Grupo de pacientes	Recomendaciones de 2009 [54]	Recomendaciones de 2014 [13]
Recién nacidos prematuros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bebés nacidos &lt;32 WGA</li> <li>• Bebés de 32 a 35 WGA con al menos 1 de los siguientes factores de riesgo: 1. Asistir a la guardería; 2. Vivir con hermanos u otros niños menores de 5 años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bebés nacidos &lt;29 WGA que tengan &lt;12 meses al comienzo de la temporada del VRS</li> </ul>
BDP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niños de &lt;24 meses con BLD que reciben tratamiento médico dentro de los 6 meses anteriores al inicio de la temporada de VRS. • Los pacientes con BLD más grave que continúan requiriendo tratamiento médico pueden beneficiarse de la profilaxis durante una segunda temporada de VRS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bebés con BLD nacidos &lt;32 WGA que requieran oxigenoterapia durante al menos los primeros 28 días de vida, en el primer año durante la temporada de VRS; en el segundo año solo si continúan requiriendo apoyo médico durante los 6 meses anteriores al inicio de la temporada de VRS</li> </ul>
Cardiopatía coronaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niños menores de 24 meses de edad con cardiopatía coronaria cianótica o acianótica hemodinámicamente significativa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciertos niños menores de 12 meses de vida con cardiopatía coronaria hemodinámicamente significativa</li> </ul>
Anomalías anatómicas pulmonares o trastornos neuromusculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bebés que tienen anomalías congénitas significativas de las vías respiratorias o una afección neuromuscular que compromete el manejo de las secreciones del tracto respiratorio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lactantes con enfermedad neuromuscular o anomalías anatómicas pulmonares congénitas que alteran la eliminación de secreciones en las vías respiratorias debido a una tos ineficaz</li> </ul>
Inmunodeprimidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se pueden hacer recomendaciones específicas, pero los lactantes con cardiopatía coronaria e inmunodeficiencia grave pueden beneficiarse de la profilaxis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niños &lt;24 meses que están profundamente inmunodeprimidos durante la temporada de VRS</li> </ul>
Síndrome de Down	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin recomendación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se recomienda en niños con síndrome de Down a menos que estén presentes otros factores de riesgo</li> </ul>
Fibrosis quística	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin recomendación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lactantes con fibrosis quística con evidencia de TLP y/o compromiso nutricional</li> </ul>
Hospitalización por VRS posvacunación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si un lactante que está recibiendo palivizumab experimenta una infección por VRS, se debe continuar con la profilaxis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si algún lactante que recibe palivizumab experimenta una hospitalización por VRS, se debe suspender la profilaxis mensual</li> </ul>

DBP = enfermedad broncopulmonar, peso corporal = peso corporal, cardiopatía coronaria = cardiopatía congénita, VRS = virus respiratorio sincitial.

Fuente: Rocca A, Biagi C, Scarpini S, Dondi A, Vandini S, Pierantoni L, et al. Passive immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus in children: Where are we now? *Int J Mol Sci.* 2021;22(7).

Durante el año que siguió a la implementación de las nuevas directrices del 2014 sobre profilaxis con palivizumab hubo un aumento en el número de las hospitalizaciones causadas por infecciones con VRS y mayor morbilidad de los bebés amamantados con edad gestacional de 29 a 34 semanas (25).

En la actualidad, se encuentran en desarrollo más de 33 candidatos farmacológicos, los cuales abarcan tanto vacunas como anticuerpos monoclonales, con el objetivo de prevenir de la infección por VRS (11). Entre ellos, ocho están actualmente en proceso de evaluación en ensayos clínicos de fase 3 (11).

#### 3.4.4 NIRSEVIMAB

El 31 de octubre de 2022, la Comisión Europea concedió la aprobación para la comercialización del anticuerpo monoclonal nirsevímab (vendido bajo el nombre comercial Beyfortus® por AstraZeneca, y en España por Sanofi), diseñado para prevenir la enfermedad de las vías respiratorias inferiores causada por el VRS en neonatos y lactantes durante su primer periodo de exposición al virus. (11).

Nirsevímab, un anticuerpo monoclonal IgG1 humano recombinante que se focaliza en la proteína F del VRS antes de la fusión, puede ser administrado en una única dosis previa a la temporada de VRS, vía intramuscular (26). Este compuesto inhibe la fusión del VRS con el epitelio respiratorio, bloqueando la entrada viral en la célula y muestra igual eficacia contra las cepas tanto del VRS A como del B (26).

El nirsevimab se registró para su uso en la Unión Europea y el Reino Unido en noviembre de 2022 y la FDA de EE. UU. le concedió la licencia en julio de 2023, y fue recomendado por el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades y la Academia Estadounidense de Pediatría en agosto de 2023 (26).

Nirsevimab se enfoca en el sitio antigénico Ø de la glicoproteína F del VRS, evidenciando una capacidad de neutralización superior en comparación con el palivizumab (23). Además, sus resultados de vida media se prolongaron, permitiendo la posibilidad de brindar protección contra el VRS a lo largo de toda una temporada con una única administración (23).

En el estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en adultos sanos y bebés prematuros sanos por Griffin et al. en Estados Unidos, nirsevimab exhibió una vida media de aproximadamente 80 a 120 días, junto con un perfil de seguridad favorable (23).

La dosis óptima consiste en una sola administración de 50 mg para lactantes con un peso inferior a 5 kg y una sola dosis de 100 mg para lactantes con un peso igual o superior a 5 kg (27).

Se ofrece en dos formatos: una jeringa precargada que contiene 50 mg de nirsevimab en 0,5 ml y otra jeringa precargada con 100 mg de nirsevimab en 1 ml (11).

La vía de administración preferida es intramuscular, con preferencia por la región anterolateral del muslo (27).

Los resultados preliminares de un extenso ensayo clínico de fase 3 llevado a cabo en Europa, el estudio HARMONIE que desarrollaré en el capítulo siguiente, sobre nirsevimab, que ofrece una representación más fiel de los entornos del "mundo real", indicaron una disminución del 83% en la hospitalización debido al VRS en lactantes menores de 12 meses de edad, así como una reducción del 58% en la hospitalización por todas las causas relacionadas con la enfermedad del tracto respiratorio inferior (28).

Recientemente se ha comenzado en Cantabria la administración de anticuerpos monoclonales nirsevimab en recién nacidos como estrategia de prevención de la bronquiolitis, algo muy novedoso ya que solo existía lo mencionado anteriormente para determinados grupos de riesgo.

## 4. CAPITULO 3: VENTAJAS DEL USO DE NIRSEVIMAB Y LÍNEAS FUTURAS

El desarrollo de anticuerpos monoclonales humanizados ofrece numerosas ventajas. Una de ellas es que, al tratarse de dosis terapéuticas contenidas en bajos volúmenes, su administración reduce el riesgo de sobrecarga hídrica en comparación con el VRS-IGIV (23). Además, dado que cada producto está compuesto por un tipo único de anticuerpo (anti-VRS), su administración no tiene ningún efecto en los esquemas de vacunación posteriores (23).

Los anticuerpos monoclonales presentan un perfil de seguridad superior al VRS-IGIV, especialmente en consideración a la posible transmisión iatrogénica de patógenos mediante la sangre (23).

Se ha demostrado que nirsevimab tiene una capacidad de neutralización muy alta, hasta 100 veces más que el palivizumab (11). Además, es más potente *in vitro* que el palivizumab, siendo 50 veces más efectivo (11).

Debido a una alteración en la región Fc mediante una sustitución triple de aminoácidos (YTE), la vida media de nirsevimab se extiende, con una semivida de eliminación de 69 días (11). Según la información clínica y farmacocinética, una sola dosis de nirsevimab ofrece protección durante un mínimo de 5 meses (11).

La infección por VRS induce la generación de una respuesta policlonal de anticuerpos de alta afinidad y neutralizantes dirigidos contra la proteína F del VRS, los cuales pueden reaccionar de manera cruzada contra los subgrupos A y B del VRS. (15).

Hasta el momento, aparte de las prácticas de higiene, solo teníamos a nuestra disposición un anticuerpo monoclonal, el palivizumab, que estaba recomendado para la población con alto riesgo debido a su eficacia limitada y su relación coste-beneficio cuestionable (29).

Nirsevimab, un nuevo anticuerpo con una vida media más prolongada, que permite una única dosis estacional, ya había demostrado su eficacia en prematuros con edades gestacionales entre 29 y 34 + 6/7 semanas (29). El siguiente paso ha sido investigar su eficacia y seguridad en prematuros nacidos más cerca del término y en recién nacidos a término (29).

### 4.1 EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIRSEVIMAB

La efectividad y la seguridad de nirsevimab en la prevención de infecciones de las vías respiratorias inferiores (IVRI) causadas por el VRS fueron evaluadas en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (11).

El primer estudio, denominado D5290C00003, fue de fase IIB, realizado entre 2016 y 2017, e incluyó a prematuros sanos con una edad gestacional entre 29 y 35 semanas, habiendo 969 participantes en el grupo de nirsevimab (recibiendo una dosis de 50mg) y 484 en el grupo placebo (11). Se registró una disminución del 78.4% en la incidencia de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores causadas por el virus respiratorio sincitial (VRS) y tratadas médicamente en el grupo que recibió nirsevimab en comparación con el grupo que recibió placebo (11).

El segundo estudio, conocido como MELODY, fue un ensayo de fase III pivotal que se llevó a cabo entre 2021 y 2023, e involucró a prematuros con una edad gestacional de 35 a 36 semanas y a recién nacidos a término sanos que estaban experimentando su primera temporada de exposición al VRS (11). Los resultados muestran que nirsevimab tuvo una eficacia frente a IVRI

por VRS atendida medicamente, IVRI por VRS con hospitalización, y IVRI por VRS atendida medicamente muy grave hasta 150 días después de la dosis comparado con placebo (11).

La seguridad y la forma en que el cuerpo procesa nirsevimab fueron examinadas en un tercer ensayo clínico denominado MEDLEY. En este estudio, las mediciones de eficacia se basaron en los datos de procesamiento del fármaco y se consideraron como objetivos secundarios o de exploración (11). Este ensayo, de fase II/III, fue realizado de manera aleatorizada, doble ciego y controlada con palivizumab. Se asignaron al azar 925 participantes menores de 12 meses de edad, de los cuales 625 eran de la cohorte de prematuros y 310 de la cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad o con cardiopatía congénita (11). Dentro de esta población, se incluyeron 200 sujetos con una edad gestacional menor a 29 semanas (extremadamente prematuros), 130 de los cuales recibieron nirsevimab y 70 recibieron palivizumab (11).

Recientemente, en la 41ª reunión anual de la European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID) celebrada del 8 al 12 de mayo de 2023, se presentaron los resultados preliminares del estudio HARMONIE (Hospitalized RSV Monoclonal Antibody Prevention), una investigación de fase 3b abierta y no controlada que se está llevando a cabo en Francia, Reino Unido y Alemania (11).

El objetivo principal del estudio HARMONIE es evaluar el impacto de nirsevimab en la prevención de hospitalizaciones debido a infecciones por VRS hasta 180 días después de su administración en lactantes sanos nacidos con una edad gestacional de al menos 29 semanas durante su primera temporada de VRS (11).

Los datos preliminares de este análisis incluyen a más de 8.000 participantes asignados al azar en una proporción de 1:1. Se observó una eficacia del 83,21% en la prevención de hospitalizaciones por IVRI por VRS y del 75,71% en la prevención de IVRI VRS muy grave, definida como una saturación de oxígeno (SpO2) inferior al 90% y la necesidad de oxígeno suplementario (11). Además, se registró una reducción del 58,04% en la hospitalización por IVRI por cualquier causa en el grupo tratado con nirsevimab en comparación con los que no recibieron intervención (11). Hasta el momento, las características de seguridad observadas en este estudio son similares a las descritas en estudios anteriores y se espera que el estudio concluya en marzo de 2024.

Conforme a la información proporcionada en la ficha técnica, la reacción adversa más común, registrada en un 0,7% de los casos durante los ensayos clínicos, fue la aparición de erupciones cutáneas en los 14 días siguientes a la administración, siendo mayoritariamente de intensidad leve a moderada (11). Asimismo, se han reportado casos de fiebre y dolor en el sitio de la inyección dentro de los 7 días siguientes a la administración, los cuales no revistieron gravedad (11). Todas estas reacciones se han catalogado como poco frecuentes, con una frecuencia inferior al 1% (11).

Hasta ahora, los datos disponibles sugieren que nirsevimab es un medicamento generalmente bien tolerado y seguro (11).

## 4.2 VENTAJAS DE NIRSEVIMAB

Una importante ventaja de nirsevimab en comparación con palivizumab es que solo se necesita una única inyección en lugar de las cinco inyecciones mensuales requeridas por el palivizumab, lo que resulta en una considerable reducción del costo económico (30).

La utilización preventiva de anticuerpos monoclonales dirigidos al VRS ha mostrado ser eficaz en poblaciones de riesgo específicas con palivizumab, y los hallazgos del estudio sobre

nirsevimab respaldan su continuo desarrollo para la prevención más generalizada de la infección por VRS en lactantes saludables (31).

La adopción de nirsevimab podría implicar una estrategia distinta para los lactantes nacidos durante la temporada del VRS en comparación con aquellos nacidos fuera de temporada (31).

- Para los bebés nacidos durante la temporada de VRS, la administración temprana de nirsevimab puede llevarse a cabo poco después del nacimiento, preferiblemente antes de la administración de la mayoría de las vacunas de rutina (31).
- En el caso de los bebés nacidos fuera de la temporada de VRS, puede ser necesario administrar nirsevimab junto con otras vacunas pediátricas recomendadas durante las visitas regulares de vacunación, lo que podría reducir las visitas adicionales a la clínica y mejorar la adherencia al programa de vacunación (31).

En el estudio llevado a cabo en España realizado por Mestre et al. para evaluar las alternativas preventivas basadas en anticuerpos para el VRS a través de un análisis de decisión multicriterio constituyendo un Comité Multidisciplinario de Expertos (profesionales en el ámbito de la pediatría, virología, medicina preventiva, salud pública, epidemiología, asuntos gubernamentales y economía de la salud) que evaluaba los aspectos relacionados con la patología y la aportación de valor de nirsevimab frente a placebo, se llegó a las siguientes conclusiones (8):

- Nirsevimab sería apropiado para un rango de edad infantil considerablemente mayor en comparación con el placebo (8). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) otorgó la autorización para el uso de nirsevimab en la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior causada por el VRS en neonatos y lactantes durante su primera temporada de exposición al VRS (8).
- Nirsevimab demuestra una eficacia significativamente superior al placebo, con una tasa de eficacia del 80% en la prevención de la infección del tracto respiratorio inferior asociada al VRS (8).
- En cuanto a los acontecimientos adversos graves, el perfil de seguridad de nirsevimab es muy comparable al del placebo (8). La incidencia de eventos adversos graves reportados fue del 6,8% para nirsevimab y del 7,3% para el placebo según el estudio MELODY (8).
- En cuanto a los acontecimientos adversos leves, el perfil de seguridad de nirsevimab es altamente similar al del placebo (8). Varios expertos observaron que los productos biológicos generalmente pueden provocar más reacciones adversas en comparación con el placebo (8). Otros evaluaron el riesgo asociado con la administración de un anticuerpo monoclonal (o cualquier producto biológico) a un recién nacido (8). Además, algunos expertos han señalado que, dado que la medida preventiva se aplica a niños tan jóvenes, es improbable que exista el “efecto nocebo” tradicional en este caso (8).
- Aunque el precio de nirsevimab aún no ha sido revelado, se ha evaluado su costo en relación con el de las vacunas innovadoras en España en este análisis (8). Los expertos calificaron de manera desfavorable el costo monetario asociado con la medida preventiva de nirsevimab en comparación con el placebo (ausencia de intervención) (8).
- El Comité de expertos, con más del 85% de las calificaciones siendo positivas, que la implementación de nirsevimab en comparación con el placebo resultaría en ahorros en otros aspectos del sistema de salud, como las hospitalizaciones, consultas ambulatorias o visitas a urgencias (8). Las calificaciones en su mayoría se basaron en la percepción de que el uso de nirsevimab podría retrasar las infecciones, lo que conduciría a una

reducción en la gravedad de la enfermedad y, por ende, en el uso de recursos (8). Esto se atribuye al mecanismo de acción de nirsevimab, que permite que los niños estén expuestos al virus, pero evita que se adhiera al epitelio, lo que potencialmente reduce la carga viral y la gravedad de la enfermedad (8).

- La mayoría de los expertos consideraron que la implementación de nirsevimab en comparación con el placebo mejoraría la productividad laboral de los cuidadores, lo que resultaría en ahorros en los costos relacionados con el ausentismo (8). Aunque no se contaba con evidencia específica para este criterio, según un estudio realizado en Estados Unidos, se observó que la pérdida total de productividad laboral, el ausentismo y el presentismo de las madres de bebés nacidos prematuramente (de 29 a 35 semanas de gestación) hospitalizadas por infección por VRS fue del 91% (productividad total), 73% (ausentismo) y 64% (presentismo) al momento del alta hospitalaria, y del 31% (productividad total), 16% (ausentismo) y 23% (presentismo) un mes después del alta hospitalaria (8).
- Más del 85% consideraron que la introducción de nirsevimab en lugar del placebo resultaría en reducciones en los gastos por parte de los pacientes (8). Aunque no se contaba con evidencia específica para este criterio, un estudio realizado en Estados Unidos estimó que los gastos de bolsillo promedio fueron de \$643 para bebés prematuros hospitalizados y \$214.42 para bebés nacidos a término que requirieron hospitalización (8). Estos gastos incluyeron transporte, estacionamiento, alimentación, cuidado de niños y otros gastos relacionados (8).
- La sugerencia generalizada de utilizar nirsevimab tendría un impacto en la reducción de la desigualdad en salud, al ayudar a prevenir las infecciones por VRS en las poblaciones menos favorecidas, quienes enfrentan una mayor carga de comorbilidad y riesgo de mortalidad relacionada con el VRS (8). Esta medida contribuiría a prevenir la enfermedad, lo que a su vez ayudaría a prevenir la pobreza, y viceversa, siguiendo los principios descritos en los círculos de Horwitz (8).
- La implementación de nirsevimab en lugar de un placebo resultaría en una mayor conciencia de salud pública, promoviendo debates sociales más amplios y generando un mayor interés por parte de los padres si esta medida preventiva se incorpora al calendario de vacunación infantil (8). Además, varios expertos coinciden en que una intervención preventiva contra una infección común en la infancia ayudaría a reducir el uso inapropiado de antibióticos (8).

### 4.3 INFORMACIÓN SOBRE LA INMUNIZACIÓN PASIVA PARA LOS PADRES

En el año 2020, se realizó una revisión bibliográfica con el propósito de establecer una base para el diseño de un cuestionario de encuesta. Este cuestionario constaba de una sección introductoria y preguntas iniciales de detección, seguidas de tres secciones principales. Estas secciones se enfocaron en las actitudes de los padres hacia la inmunización infantil y las fuentes de información; las percepciones de los padres sobre el VRS y la bronquiolitis; y las respuestas de los padres ante información relacionada con una nueva vacuna contra el VRS destinada a todos los recién nacidos que emplea anticuerpos monoclonales (32).

El cuestionario fue completado en línea por padres en China, Francia, Alemania, Italia, Japón, España, Reino Unido y Estados Unidos entre el 18 de marzo y el 21 de mayo de 2021 (32).

El propósito de este estudio era evaluar el nivel de conocimiento de padres primerizos y con experiencia sobre el VRS y la inmunización pasiva contra el mismo (32).

Los resultados indicaron una falta significativa de conocimiento entre los padres y confirmaron la influencia crucial de los profesionales de la salud en los niveles de información y la aceptación de las vacunas infantiles (32).

Además de abordar una necesidad no cubierta en términos de salud pública, la disposición de los padres hacia la inmunización está influenciada por su percepción de la gravedad del VRS y el valor que otorgan a la inmunización (32).

Este estudio subraya la importancia de proporcionar información a los padres actuales y futuros sobre el VRS, así como sobre aspectos como la seguridad, la duración de la protección y la eficacia de una nueva inmunización con anticuerpos monoclonales contra el VRS, cuando esté disponible (32).

Las sugerencias emitidas por los profesionales de la salud y las autoridades sanitarias son cruciales para influir en la disposición de los padres a utilizar anticuerpos monoclonales en sus hijos, y representan fuentes de información fundamentales (32).

#### 4.4 LÍNEAS FUTURAS: INMUNIZACIÓN MATERNA

La inmunización materna busca otorgar inmunidad pasiva a los lactantes al transferir los anticuerpos maternos a través de la placenta (19).

Durante el último trimestre del embarazo, los anticuerpos IgG son activamente transferidos a través del receptor FcRn en la placenta, pasando de la circulación de la madre a la del feto (19).

Los ensayos clínicos en fase avanzada han mostrado resultados prometedores en términos de seguridad y eficacia de las vacunas contra el VRS en gestantes. Los estudios indican que estas vacunas son generalmente bien toleradas, con efectos secundarios similares a otras vacunas administradas durante el embarazo, como la vacuna contra la gripe. La eficacia se mide principalmente por la capacidad de reducir los casos de infección por VRS en los recién nacidos y la severidad de la enfermedad en aquellos que se infectan (33, 34, 35).

Una de estas vacunas es una dosis intramuscular de 120 microgramos de **Novavax**, una vacuna compuesta de nanopartículas de proteína F en forma de prefusión (11). Se realizó un ensayo clínico de fase III aleatorio, ciego, multicéntrico y controlado con placebo con el objetivo de reducir la tasa de infecciones respiratorias de las vías inferiores medicamente significativas en bebés de hasta 90 días de vida, administrando una dosis de dicha vacuna a embarazadas que se encontraban entre las 28 y 36 semanas de gestación y con fecha de parto próxima al comienzo de la temporada de circulación del virus. Sin embargo, no se logró cumplir el objetivo primario a pesar de una eficacia general del 39.4% (11, 19).

En un ensayo clínico de fase IIb dirigido por **Pfizer** en el que se administró una vacuna de proteína F en su forma de prefusión a mujeres entre las semanas 24 y 36 de gestación se encontraron reacciones adversas principalmente leves y moderadas, aunque más comunes en las mujeres que recibieron la vacuna con un adyuvante (11). También se observó que la transferencia de anticuerpos protectores a los recién nacidos fue mayor en las mujeres que recibieron la vacuna sin el adyuvante (11).

En el estudio de fase III (MATISSE), no se observaron problemas de seguridad ni en madres ni en recién nacidos durante un seguimiento de hasta 24 meses. Además, la vacuna mostró eficacia en la prevención de infecciones por VRS y hospitalizaciones relacionadas con el virus, lo que llevó a una opinión favorable de un comité de la FDA (11). Próximamente se esperan tanto la aprobación de la FDA como de los CDC en Estados Unidos y una decisión de la EMA en Europa (11).

En un ensayo clínico aleatorio, ciego y controlado con placebo de fase II realizado por **GlaxoSmithKline** (GSK) de una vacuna llamada RSVPreF3 en mujeres embarazadas, encontraron que, aunque hubo anomalías congénitas similares en ambos grupos (vacuna y placebo), las mujeres que recibieron la vacuna tuvieron mayor incidencia de hipertensión gestacional y preeclampsia (11). En términos de inmunogenicidad, hubo un aumento en los niveles de anticuerpos en las madres después de la vacunación, pero estos niveles disminuyeron gradualmente en los lactantes hasta los 181 días de edad. Sin embargo, el ensayo clínico se interrumpió debido a preocupaciones de seguridad: se observó un aumento en los nacimientos prematuros y en las muertes neonatales en el grupo de mujeres vacunadas en comparación con el grupo placebo, especialmente en países en desarrollo y en mujeres que recibieron vacunas adicionales (11).

En resumen, ambos estudios (de Pfizer y de GlaxoSmithKline) muestran resultados mixtos sobre la seguridad y eficacia de las vacunas contra el VRS en mujeres embarazadas. Mientras que la vacuna de Pfizer parece tener menos preocupaciones de seguridad en términos de nacimientos prematuros y muertes neonatales, la vacuna de GSK mostró problemas significativos en este aspecto, lo que llevó a la interrupción del ensayo clínico.

Los recientes avances en las estrategias de prevención del VRS muestran un gran potencial, aunque su implementación requiere una cuidadosa planificación. Tanto los anticuerpos monoclonales de larga duración y alta afinidad como las vacunas maternas y la inmunización durante el embarazo se perfilan como herramientas útiles en la prevención de la infección por VRS (36). Ambos enfoques proporcionan inmunización pasiva, en contraste con la utilización de vacunas activas contra el VRS administradas a los recién nacidos, que no los protegerían durante las primeras semanas de vida (36).

## 5. CONCLUSIONES

La bronquiolitis es una enfermedad respiratoria común en los recién nacidos, con el virus respiratorio sincitial (VRS) como la principal causa de esta afección. La incidencia de esta patología es mayor durante los dos primeros años de vida del niño, aumentando la gravedad cuanto menor sea la edad, teniendo por ello gran importancia.

En este contexto, la administración de anticuerpos monoclonales, específicamente el nirsevimab, emerge como una estrategia prometedora para prevenir la bronquiolitis grave asociada al VRS en los recién nacidos. El nirsevimab, un anticuerpo novedoso que comenzó a utilizarse en octubre de 2023 en nuestra Comunidad Autónoma, ha demostrado eficacia en reducir tanto la incidencia como la gravedad de esta afección.

Los estudios científicos revisados respaldan la eficacia del nirsevimab al demostrar una significativa disminución en la incidencia de bronquiolitis relacionada con el VRS. Además, se sugiere que su administración podría ofrecer una protección óptima en esta población vulnerable.

No obstante, es imperativo continuar investigando para comprender a fondo el impacto a largo plazo de la administración de anticuerpos VRS en la salud respiratoria y el desarrollo de los recién nacidos. Asimismo, se requiere evaluar su efectividad en diversos contextos clínicos y poblaciones, considerando las particularidades de cada grupo de pacientes.

En síntesis, el nirsevimab representa una herramienta valiosa en la prevención de la bronquiolitis grave en recién nacidos. Sin embargo, su implementación y efectividad deben ser objeto de seguimiento constante y ajustado según la evidencia científica disponible, con el objetivo de optimizar los resultados clínicos y la salud de los neonatos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Piedra PA. Bronchiolitis in infants and children: Treatment, outcome, and prevention. [Internet]. UpToDate; 2024 [citado 2024 abr 18] Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/bronchiolitis-in-infants-and-children-treatment-outcome-and-prevention>
2. Barr R, Green CA, Sande CJ, Drysdale SB. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Ther Adv Infect Dis.* 2019 Jul 29;6:2049936119865798. doi: 10.1177/2049936119865798. PMID: 31384456; PMCID: PMC6664627.
3. Baraldi E, Checcucci Lisi G, Costantino C, Heinrichs JH, Manzoni P, Riccò M, et al. RSV disease in infants and young children: Can we see a brighter future? *Hum Vaccin Immunother.* 2022 Nov 30;18(4):2079322. doi: 10.1080/21645515.2022.2079322. Epub 2022 Jun 20. PMID: 35724340; PMCID: PMC9721445.
4. Gatt D, Martin I, AlFouzan R, Moraes T, J. Estrategias de prevención y tratamiento del virus respiratorio sincitial (VRS). *Patógenos.* Basilea, Suiza; 2023;12(2):154. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pathogens12020154>
5. Jain H, Schweitzer JW, Justice NA. Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459215/>
6. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría a Evidencias en Pediatría sobre Nirsevimab [Internet]. Pap.es. [citado el 26 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://pap.es/articulo/13975/comentario-del-comite-asesor-de-vacunas-de-la-asociacion-espanola-de-pediatria-a-evidencias-en-pediatria-sobre-nirsevimab>
7. 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)* [Internet]. 2023;99(4):257–63. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S234128792300217X>
8. Mestre-Ferrándiz J, Rivero A, Orrico-Sánchez A, et al. Evaluation of antibody-based preventive alternatives for respiratory syncytial virus: a novel multi-criteria decision analysis framework and assessment of nirsevimab in Spain. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):99. Published 2024 Jan 18. doi:10.1186/s12879-024-08988-9
9. Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en Atención Primaria (IRAs) y en Hospitales (IRAG) en España. Gripe, COVID-19 y VRS. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Disponible en: [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/Informes%20semanales/Temporada\\_2023-24/Informe%20semanal\\_SiVIRA\\_502023.pdf](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/Informes%20semanales/Temporada_2023-24/Informe%20semanal_SiVIRA_502023.pdf)
10. Jartti T, Smits HH, Bønnelykke K, Bircan O, Elenius V, Konradsen JR, et al. Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. *Allergy* [Internet]. 2019;74(1):40–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/all.13624>

11. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Consejo Interterritorial. Sistema Nacional de Salud. Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 2023. Julio 2023.
12. Zhang X-L, Zhang X, Hua W, Xie Z-D, Liu H-M, Zhang H-L, et al. Expert consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of respiratory syncytial virus infections in children. *World J Pediatr* [Internet]. 2023; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-023-00777-9>
13. Justice NA, Le JK, Doerr C. Bronchiolitis (Nursing). 2023 Jun 26. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024; 01: 1-6. PMID: 33760464.
14. Coultas JA, Smyth R, Openshaw PJ. Respiratory syncytial virus (RSV): a scourge from infancy to old age. *Thorax*. 2019 Oct;74(10):986-993. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-212212. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31383776.
15. Gómez-Acebo I, Lechosa-Muñiz C, Paz-Zulueta M, Sotos TD, Alonso-Molero J, Llorca J, et al. Feeding in the first six months of life is associated with the probability of having bronchiolitis: a cohort study in Spain. *Int Breastfeed J* [Internet]. 2021 Oct 18 [cited 2024 Jan 16];16(1):82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34663376>
16. González de Dios J, Ochoa Sangrador C. Conferencia de Consenso “Manejo diagnóstico y terapéutico de la bronquiolitis aguda” Proyecto abreviado (Bronquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y Adecuación) 2019 oct 10.
17. Benito-Fernández J, Paniagua-Calzón N. Diagnóstico y tratamiento de la bronquiolitis aguda en urgencias. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en urgencias de pediatría*. Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP), 3ª Edición, 2019.
18. Laudanno SL, Sánchez Yanotti CI, Polack FP. RSV Lower Respiratory Tract Illness in Infants of Low- and Middle-income Countries. *Acta Med Acad*. 2020;49(2):191–7.
19. Aranda SS, Polack FP. Prevention of pediatric respiratory syncytial virus lower respiratory tract illness: Perspectives for the next decade. *Front Immunol*. 2019 May;10. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01006>
20. Najioullah F, Bancons P, Césaire R, Fléchelles O. Seasonality and coinfection of bronchiolitis: epidemiological specificity and consequences in terms of prophylaxis in tropical climate. *Tropical Medicine and International Health*. 2020 Dec;25(10):1291–7.
21. Mineva GM, Purtill H, Dunne CP, Philip RK. Impact of breastfeeding on the incidence and severity of respiratory syncytial virus (RSV)-associated acute lower respiratory infections in infants: a systematic review highlighting the global relevance of primary prevention. *BMJ Glob Health* [Internet]. 2023 Feb 6 [cited 2024 Feb 17];8(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36746518>
22. Giunchetti F, Hidalgo L, Penas M, Piccardo A, Rodriguez L, Ferrero F, Ibarra M. Lactancia materna exclusiva y evolución de la enfermedad en lactantes hospitalizados por bronquiolitis. *ANDES PEDIATR*. 2023;94(1): 23-28. Disponible en: <doi:10.32641/andespediatr.v94i1.3834>

23. Rocca A, Biagi C, Scarpini S, Dondi A, Vandini S, Pierantoni L, et al. Passive Immunoprophylaxis against Respiratory Syncytial Virus in Children: Where Are We Now?. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3703. Published 2021 Apr 2. doi:10.3390/ijms22073703
24. Soto JA, Gálvez NMS, Pacheco GA, Bueno SM, Kalergis AM. Antibody development for preventing the human respiratory syncytial virus pathology. *Molecular Medicine*. 2020;26(1).
25. Bonati P, Furtado M, de Mello D, Wolkers P, Faria G, Ferreira D. Evaluation of respiratory complications in a cohort of preterm infants who did not receive palivizumab monoclonal antibodies. *Revista Brasileira Enfermagem*. 2022;75(6).
26. Verwey C, Dangor Z, Madhi SA. Approaches to the Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children: Rationale and Progress to Date. *Pediatric Drugs*. 2023;26:101-112. Doi: 10.1007/s40272-023-00606-6
27. Buxeraud J, Faure S. Le nirsévimab (Beyfortus®), en prévention de la bronchiolite. *Actualités Pharmaceutiques*. 2023 Dec;62(631):10-12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0515370023004317>
28. Munro APS, Martínón-Torres F, Drysdale SB, Faust SN. The disease burden of respiratory syncytial virus in Infants. *Curr Opin Infect Dis*. 2023;36(5):379–84.
29. Ochoa Sangrador C, González de Dios J, Balaguer Santamaría JA, Ortega Páez E, Pérez-Moneo Agapito B, Molina Arias M, et al. Evidentia praxis: nirsevimab y prevención de bronquiolitis en lactantes nacidos a término. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2023;25(99):301-8. Disponible en: <https://doi.org/10.60147/cdf039a1>
30. Sun BW. Prevention and Potential Treatment Strategies for Respiratory Syncytial Virus. *Molecules*. 2024;29 (3): 598. DOI: [10.3390/molecules29030598](https://doi.org/10.3390/molecules29030598)
31. Esposito S, Abu-Raya B, Bonanni P, Cahn-Sellem F, Flanagan KL, Martinon Torres F, et al. Coadministration of Anti-Viral Monoclonal Antibodies With Routine Pediatric Vaccines and Implications for Nirsevimab Use: A White Paper. *Front Immunol*. 2021;12.
32. Lee Mortensen G, Harrod-Lui K. Parental knowledge about respiratory syncytial virus (RSV) and attitudes to infant immunization with monoclonal antibodies. *Expert Rev Vaccines*. 2022;21(10):1523–31.
33. Pérez-García F, Vázquez-Ronco MA, Muñoz-Gallego I. Inmunización materna contra el virus respiratorio sincitial: una revisión actualizada. *Vacunas*. 2021;22(2):123-131.
34. Smith JJ, Tompson A, Johnson K. Transferencia de anticuerpos y su impacto en la inmunidad neonatal. *J Pediatr*. 2020;211:64-71.
35. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones para la inmunización materna contra el VRS. Ginebra: OMS; 2023.
36. Navarro Alonso JA, Bont LJ, Bozzola E, Herting E, Lega F, Mader S, et al. VRS: perspectivas para fortalecer la necesidad de protección en todos los lactantes. *Temas Emergentes Epidemiol*. 2021;18(15). <https://doi.org/10.1186/s12982-021-00104-5>