



SLIPE

Sociedad Latinoamericana
de Infectología Pediátrica

**ROL DE NIRSEVIMAB EN LA
PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN
POR VIRUS RESPIRATORIO
SINCITAL EN PEDIATRÍA**

ROL DE NIRSEVIMAB EN LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL EN PEDIATRÍA

REVISIÓN DE LA LITERATURA Y PERSPECTIVA REGIONAL

CONSENSO DE LA SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA (SLIPE)

Coordinador y Editor Responsable

Roberto Debbag. Pediatra especialista en infectología. Presidente del Comité de Vacunas de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE). Vicepresidente de la Sociedad Latinoamericana de Vacunología (SLV). Argentina

Autores

María Luisa Ávila-Agüero. Pediatra especialista en infectología. Jefa del Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), San José, Costa Rica.

Claudia Beltrán-Arroyave. Pediatra especialista en infectología. Docente, Universidad de Antioquia. Clínica El Rosario y Clínica del Prado, Medellín, Colombia.

José Brea del Castillo. Pediatra especialista en infectología. Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Vacunología (SLV), República Dominicana.

Luisa Helena Falleiros-Arlant. Pediatra especialista en infectología. Universidade Metropolitana de Santos, São Paulo, Brasil.

Ángela Gentile. Pediatra especialista en infectología y epidemióloga. Departamento de Epidemiología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Eduardo López-Medina. Pediatra especialista en infectología. Centro de Estudios en Infectología Pediátrica CEIP, Departamento de Pediatría. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Abiel Mascareñas. Pediatra especialista en infectología. Jefe de unidad de innovación en vacunas, Centro de investigación y desarrollo en ciencias de la salud Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

Xavier Sáez Llorens. Pediatra especialista en infectología. Jefe del Departamento de Investigación y Jefe del Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Panamá

Marco Aurélio Palazzi Sáfadi. Pediatra especialista en infectología, Jefe del Departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias Médicas, Santa Casa de São Paulo, Brasil.

Juan Pablo Torres-Torretti. Pediatra especialista en infectología, Vice Decano, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Carlos Nefthalí Torres-Martínez. Pediatra especialista en infectología, Departamento Pediatría, Universidad del Bosque, Bogotá.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los siguientes expertos por compartir sus experiencias y conocimientos mediante sus presentaciones en modalidad virtual, previo a la reunión de discusión.

Dra. Amanda Santos Pinho. Global Medical Expert, RSV Vaccines Medical Affairs, Sanofi, Francia

Prof. Federico Martín-Torres MD, PhD. Jefe de Pediatría. Director de Pediatría Translacional e Infectología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, España

El presente documento es una elaboración de SLIPE, los expertos mencionados en los agradecimientos no participaron en la discusión de las recomendaciones.

SLIPE
Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica

Documento publicado el 1 de julio de 2024
Todos los derechos reservados

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES	5
NIRSEVIMAB: ESTUDIOS CLÍNICOS	6
NIRSEVIMAB: EFECTIVIDAD EN EL MUNDO REAL	8
NIRSEVIMAB: ALMACENAMIENTO, DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN	10
CONSIDERACIONES Y RECOMENDACIONES	12

INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES

El virus sincitial respiratorio (VRS) es el principal microorganismo causante de enfermedad respiratoria del tracto respiratorio inferior (ITRI) en niños; se estima que cada año ocurren aproximadamente tres millones de hospitalizaciones por bronquiolitis asociadas a VRS a nivel mundial (1). Ante la reciente evidencia sobre nuevas estrategias para la prevención de la enfermedad por VRS como la vacunación materna y los anticuerpos monoclonales administrados a los recién nacidos, SLIPE convocó una reunión de expertos para discutir el impacto del VRS en América Latina y establecer recomendaciones sobre el uso de anticuerpos monoclonales (mAb) con especial referencia a nirsevimab.

Palivizumab fue el primer mAb humanizado anti-VRS aprobado, actúa contra el antígeno del sitio II de la proteína F prefusión, y fue evaluado en el estudio IMPact-RSV7, un ensayo clínico fase 3, aleatorizado y controlado que incluyó recién nacidos (RN) prematuros (RNPT) ≤ 35 semanas de edad gestacional (EG) o con displasia broncopulmonar (DBP) y que demostró 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 placebo; $p < 0,001$). En los prematuros sin DBP, la reducción del RR de hospitalización fue 78% (1,8% vs 8,1%; $p < 0,01$) y en los prematuros con DBP, la reducción del RR de hospitalización fue de 39% (7,9% vs 12,8%). Sin embargo, la gravedad de la enfermedad por VRS en niños hospitalizados, en términos de días en unidad de cuidados intensivos (UCI), días de ventilación mecánica, y mortalidad no fueron modificados con la administración de palivizumab (2,3).

En los prematuros < 32 semanas de EG la profilaxis con palivizumab redujo significativamente las tasas de infección: 18,9% frente a 48,3% sin profilaxis (4). Hasta el momento, palivizumab ha sido la principal estrategia farmacológica recomendada para la prevención del VRS condicionada a la población de alto riesgo de ITRI por VRS.

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano de acción prolongada, dirigido contra la conformación pre-fusión de la proteína F del VRS (5). Es un anticuerpo de tipo inmunoglobulina G (IgG) 1 kappa que se une a las subunidades F1 y F2 de la proteína de fusión (F) del virus, en el epítipo Ø, que es un epítipo altamente conservado, y que, según estudios previos, es un blanco de anticuerpos con una mayor potencia de neutralización. Nirsevimab inhibe el paso esencial de fusión de membrana en el proceso de entrada viral, neutralizando el virus y bloqueando la entrada del virus a la célula hospedera. (6, 7, 8).

Luego del análisis de los resultados de los estudios de Fase IIb/III, nirsevimab fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en noviembre del año 2022; por el Comité Conjunto sobre Vacunación e Inmunización del Reino Unido en junio de 2023 y por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) en julio de 2023 (7).

La administración de las actuales estrategias de prevención disponibles para el VSR, tanto en vacunación materna, como en anticuerpos monoclonales, se ha definido por la estacionalidad del VRS, lo que supone un reto para las recomendaciones de profilaxis en América Latina y el Caribe (9) ya que la estacionalidad del virus en países tropicales es dinámica y cambiante, particularmente en el periodo posterior a la pandemia por COVID-19 en el cual, la circulación de virus respiratorios ha sido atípica: durante los años 2021-2022, se evidenció un pico de incidencia fuera de la estacionalidad clásica previa a la pandemia y en los años 2022-2023, se observó un inicio temprano de los casos con un ascenso de casos rápido y pronunciado (10,11).

NIRSEVIMAB: ESTUDIOS CLÍNICOS

Uno de los primeros ensayos clínicos realizados con nirsevimab fue un estudio fase IIb, aleatorizado, doble ciego en lactantes prematuros sanos con EG entre 29 semanas y 0 días hasta 34 semanas y 6 días; menores de un año, que no tuvieran indicación de palivizumab y que estuvieran entrando en su primera temporada de VRS. Los sujetos fueron aleatorizados a razón de 2:1 para recibir una única dosis de placebo o nirsevimab intramuscular independientemente del peso en el momento de la dosificación, al inicio de la temporada. El criterio final de valoración de eficacia fueron las ITRI asociadas a VRS y medicamento atendidas (MA) 150 días posteriores a la administración de los anticuerpos. La incidencia de ITRI-MA por VRS fue un 70,1% menor con nirsevimab en comparación con placebo y a su vez, la hospitalización por ITRI disminuyó en un 78,4% con nirsevimab vs. placebo (5), demostrando su alta eficacia. En un análisis post-hoc, donde se evaluó la eficacia de nirsevimab en los niños que habían recibido la dosis adecuada de acuerdo a su peso (< 5kgs) se reportó una eficacia del 86,2% , contra la ITRI-MA por VSR .

El estudio MELODY, fase III valoró la eficacia de nirsevimab en lactantes con una EG igual o mayor a 35 semanas. Se logró reclutar un total de 3012 participantes, aleatorizados a una razón 2:1; de estos, 1998 niños recibieron una dosis de 50 mg de nirsevimab si pesaban menos de 5 kg o una dosis de 100 mg si su peso era mayor o igual a 5 kg; y 996 recibieron placebo. Se analizaron los casos y hospitalizaciones de ITRI-MA por VRS hasta 150 días posterior a la administración del monoclonal. Para los eventos MA se observó una reducción del 76,4% y para las hospitalizaciones hubo una disminución del 76,8% (12), siendo consistente con los resultados del estudio de fase IIb, demostrando la efectividad en la reducción de las hospitalizaciones y complicaciones médicas.

Luego de la evaluación de la eficacia y seguridad de nirsevimab para las ITRI por VRS en recién nacidos prematuros tardíos y a término sanos, se inició en el 2019 un estudio de fase II/III para evaluar la seguridad y farmacocinética de nirsevimab en lactantes con riesgo de ITRI-VRS grave que eran elegibles para recibir palivizumab. El estudio utilizó dos cohortes, una con lactantes prematuros y otra con pacientes con enfermedad cardíaca congénita o enfermedad pulmonar crónica y demostró que la incidencia de eventos adversos fue similar en todos los grupos de tratamiento y cohortes (13), demostrando que nirsevimab es una opción terapéutica segura comparada con el estándar de tratamiento que se venía usando.

Un grupo de expertos realizó un metaanálisis agrupado de eficacia, que evaluaba el régimen de dosificación por peso en los ensayos previos, y logró extrapolar los hallazgos hacia poblaciones más vulnerables como aquellas con enfermedad pulmonar crónica, cardiopatías congénitas o aquellos prematuros extremos. Para este análisis, el principal criterio de evaluación fue la incidencia de ITRI-MA asociadas a VRS; y como criterio secundario, la hospitalización por la misma causa. Los resultados demostraron que en todos los casos la eficacia de esta molécula fue superior en comparación al placebo. Estos hallazgos fueron consistentes para todos los criterios de evaluación: para las ITRI asociadas a VRS hubo una reducción del riesgo del 79,5% y para la hospitalización fue de 77,3%; para los pacientes con enfermedad pulmonar, enfermedad cardíaca o pretérminos extremos. Se observó que los niveles en suero de nirsevimab eran similares a los de otros estudios en más del 80% de los casos (14).

Mediante otro ensayo clínico se analizaron las muestras de suero de 2143 sujetos que participaron en la fase IIb y III del estudio MELODY, los investigadores lograron caracterizar la línea base de los niveles de la inmunoglobulina G (IgG) específica del VRS y de los niveles de anticuerpos neutralizantes, así como su duración; encontrando que aquellos que habían recibido el medi-

camento tenían niveles hasta 7 veces superiores incluso al día 361 de la inoculación, indicando una respuesta sostenida durante toda la temporada de VRS (15). En estudios posteriores se evaluó una segunda dosis de nirsevimab previo a una segunda temporada de VRS, en menores con enfermedad cardíaca o pulmonar, y nirsevimab tuvo un perfil de seguridad similar al palivizumab, usado como tratamiento comparador y, además, presentó niveles séricos eficaces para prevenir ITRI-VRS (16).

El estudio MUSIC, es un estudio clínico diseñado para evaluar la seguridad y farmacocinética de nirsevimab en niños menores de 24 meses e inmunocomprometidos, de fase II, abierto y no controlado, se realiza un seguimiento de 12 meses posterior a una única dosis del medicamento, y se espera que el estudio tenga resultados similares en cuanto a seguridad, respecto a los estudios que ya tiene sus resultados publicados.

El estudio HARMONIE (9) recientemente publicado, de fase IIIb, abierto, multicéntrico, pragmático, con dos brazos, uno de Nirsevimab y otro sin intervención; en población de lactantes mayores de 29 semanas de EG, en un total de 8058 sujetos, demostró una eficacia contra la hospitalización por ITRI por VSR del 82,3% (IC 95% 67,8-92; $P < 0,0001$) , y una eficacia de 75.7% (IC 95% 32.8 a 92.9; $P=0.004$), contra la enfermedad severa, además de un consistente perfil de seguridad. (17).

NIRSEVIMAB: EFECTIVIDAD EN EL MUNDO REAL

El uso de nirsevimab en países como España durante la época estacional de VRS, ha permitido generar datos sobre la experiencia en el mundo real, con estrategias de implementación exitosas y altas tasas de aceptación. El uso de nirsevimab no solo ha sido valorado como una medida que previene la enfermedad en neonatos y lactantes durante su primera temporada de VRS, sino que ha mostrado beneficios clínicos y un potencial ahorro de costos en los sistemas sanitarios (18).

Galicia, España, fue uno de los primeros lugares en el mundo en introducir nirsevimab en el programa regional de inmunización y tras la campaña hospitalaria de inmunización activa, en 3 semanas, la captación de nirsevimab fue del 97,5% en el grupo de alto riesgo y del 81,4% en el grupo de “catch up”. La tasa de inmunización de los niños nacidos desde el inicio de la campaña alcanzó el 92,6% al 31 de octubre del 2023 y hasta esa fecha no se habían notificado efectos adversos graves tras las 7.241 dosis administradas (19,20). Los resultados de NIRSEGAL (www.nirsegal.es), demostraron 90% de reducción en hospitalización causada por ITRI-VRS comparado con la temporada anterior. La efectividad general para prevenir hospitalización por ITRI asociada a VRS fue de 82% con un número necesario a inmunizar para prevenir un caso de hospitalización por ITRI-VRS de 25. La efectividad para prevenir hospitalización por enfermedad muy grave fue de 86,9% y para todas las causas de hospitalización por ITRI fue de 66,2%. Después de la administración de 9408 dosis (8565 RNAT y 616 en RNPT) se reportaron cinco eventos adversos, tres de ellos calificados como graves, ninguno relacionado a nirsevimab (21).

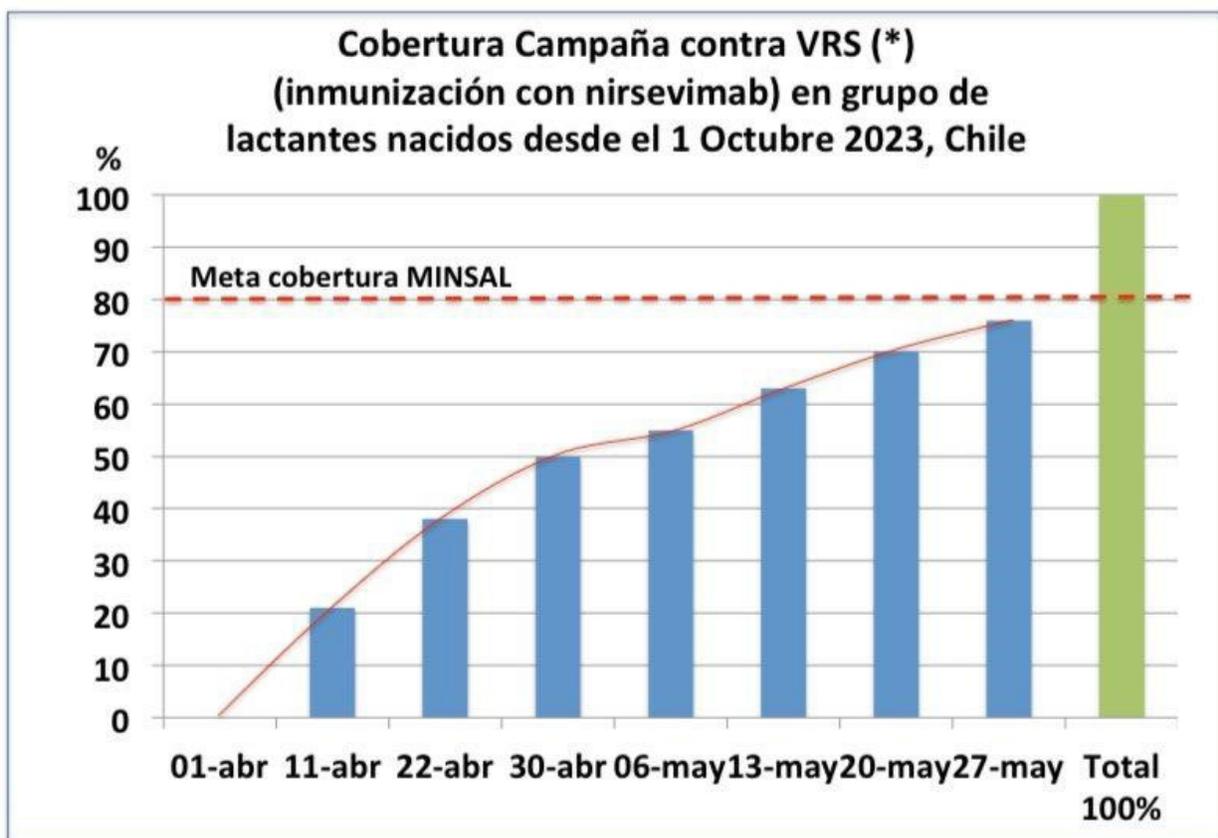
El modelo de aplicación de España sirve como ejemplo para las consideraciones de implementación de otros países (22), además de lo relatado en Galicia, otros ejemplos de efectividad se han descrito en Navarra del 88,7% (95% CI: 69.5–95.8) con cobertura del 81-93%, en Murcia Valencia y Valladolid del 84,4% (95% CI: 76.8–90.0) con cobertura del 89-99% (23) y en Cataluña del 87,6% (95% CI: 82.1–91.4) con cobertura del 87% (24).

De acuerdo a los datos de seguimiento realizado en Francia, donde se inició la campaña en septiembre del 2023 la efectividad de la intervención se reporta en un 83% para la reducción de la hospitalización por bronquiolitis asociada a VSR y un 75.9% en reducción de los ingresos a UCI por bronquiolitis secundaria a VSR. (25). Estos resultados exponen los beneficios prácticos de nirsevimab en la reducción de la carga sanitaria y económica asociada a las infecciones por VRS. Además, su uso se ha evaluado como una medida práctica preventiva con el potencial de disminuir significativamente la carga de los sistemas sanitarios y mejorar los resultados de los lactantes que se enfrentan a su primera temporada del virus (27,28,29).

Otro ejemplo es Luxemburgo, en donde después de introducir la inmunización con nirsevimab en el otoño del 2023, la cobertura neonatal estimada fue del 84% en 2023 y en ese mismo año, las hospitalizaciones pediátricas relacionadas con el VRS, especialmente las de los lactantes <6 meses de edad disminuyeron 75% en comparación con el mismo periodo en 2022. En 2023, la edad media de los niños hospitalizados aumentó (14,4 meses frente a 7,8 meses en 2022) y la duración de la estancia hospitalaria disminuyó (3,2 días frente a 5,1 días). Por su parte, en los lactantes <6 meses de edad, los ingresos en la UCI disminuyeron también, sugiriendo que la profilaxis con nirsevimab redujo las infecciones graves por VRS, sobre todo en lactantes <6 meses de edad, disminuyendo así la presión asistencial y la carga que esta enfermedad representa para los sistemas de salud (30).

En Estados Unidos, la efectividad se ha estimado en 90% (95% CI: 75–96), a pesar de coberturas entre 4-12% en ciudades como Houston, Nashville, Seattle y Pittsburg (31).

En América Latina y el Caribe, Chile es el país pionero en adquirir e implementar nirsevimab para su uso en todos los lactantes menores de 6 meses desde marzo de 2024, en las maternidades de todo el país, y catch up a todos los menores de 6 meses (32,33). Las coberturas vacunales reportadas para el 27 de mayo de 2024 para lactantes nacidos desde el 1 Octubre 2023 son cercanas a un 75%, en las maternidades, para el grupo de recién nacidos, desde el 1 de abril, se reportan coberturas del 97% lo que refuerza la buena aceptación del producto.



(*): Cobertura en grupo de recién nacidos desde 1 abril 2024 en maternidades es >97%
Datos preliminares coberturas nirsevimab MINSAL.

NIRSEVIMAB: ALMACENAMIENTO, DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Nirsevimab está indicado como una dosis única en lactantes en su primera temporada de VRS; con una dosis de 50 mg en menores de 5 kg de peso corporal y de 100 mg en aquellos con peso mayor o igual a 5 kg. De acuerdo con estudios realizados, con una única dosis las concentraciones séricas de anticuerpos son superiores al umbral efectivo de 90%, aún al día 151 de la aplicación (5).

El comité asesor de prácticas de inmunización de los CDC (ACIP), recomienda 1 dosis de nirsevimab para todos los lactantes de <8 meses de edad nacidos durante o que entren en su primera temporada del VRS (50 mg para lactantes que pesen <5 kg [<11 lb] y 100 mg para lactantes que pesen ≥ 5 kg [≥ 11 lb]). El ACIP recomienda 1 dosis de nirsevimab (200 mg, administrados en dos inyecciones de 100 mg administradas al mismo tiempo en diferentes lugares de inyección) para lactantes y niños de 8 a 19 meses de edad con mayor riesgo de padecer enfermedad grave por VRS y que entran en su segunda temporada de VRS. Las recomendaciones de nirsevimab se aplican a lactantes y niños a los que se recomienda recibir palivizumab según las recomendaciones de la AAP. Estas recomendaciones se actualizarán a medida que haya nuevas pruebas disponibles (34).

En la población infantil considerada de alto riesgo para enfermedad grave por VRS, como los prematuros de menos de 35 semanas de EG y aquellos con cardiopatías congénitas, DBP, inmunosupresión grave, errores congénitos del metabolismo, enfermedades neuromusculares graves y otros; se recomienda una dosis antes de cumplir los 12 meses y una dosis en cada temporada hasta los 23 meses de edad. En lactantes sanos menores a 8 meses, la recomendación es de una dosis al inicio (nacidos entre abril y septiembre) o durante la temporada de VRS (nacidos entre octubre y marzo), teniendo prioridad este último grupo (35).

La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda administrar una dosis a todos los menores de 8 meses de edad que nacen durante la temporada o que entran en su a su primera temporada de VRS. Además de aplicar a los niños entre 8 y 19 meses que tienen mayor riesgo de contraer enfermedad grave por VRS, poco antes del inicio de la temporada. Se recomienda además que en los casos en que el lactante haya recibido menos de 5 dosis de palivizumab durante la temporada de VRS; se recomienda dar una dosis de nirsevimab, independientemente del tiempo transcurrido desde la última dosis de palivizumab y en caso de haber recibido un esquema completo de palivizumab en la primera temporada, el niño es elegible para recibir nirsevimab en la segunda temporada de VRS (35).

Dado que nirsevimab es un anticuerpo monoclonal, no se espera que una inmunización pasiva específica del VRS interfiera en la respuesta inmune activa de las vacunas coadministradas.

De acuerdo a los “Lineamientos Técnicos Operativos para la administración de anticuerpos monoclonales contra el VRS: nirsevimab” realizados en Chile, (36) la población objetivo son recién nacidos y lactantes de 1 a 5 meses 29 días (según edad cronológica) así como los lactantes previamente candidatos a palivizumab, hasta los 24 meses de vida (según edad cronológica), los prematuros de menos de 35 semanas de gestación o <2.500g de peso al nacer; lactantes con cardiopatías congénitas no resueltas con compromiso hemodinámico o cardiopatía cianótica de alta complejidad.

De acuerdo a esos mismos lineamientos, la duración de la campaña debe permanecer durante la temporada de circulación de VRS, que en Chile, se espera sea de abril a septiembre del 2024, el medicamento se aplica de forma intramuscular, y se puede administrar con otras vacunas, su almacenamiento requiere un refrigerador a una temperatura entre 2-8 °C y puede mantenerse a temperatura ambiente (20-25 °C) hasta por 8 horas (36).

CONSIDERACIONES Y RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA (SLIPE) SOBRE EL USO DE NIRSEVIMAB PARA LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL EN PEDIATRÍA

- ▶ Existe clara evidencia de los beneficios de nirsevimab al reducir la infección y las hospitalizaciones por ITRI relacionadas con el VRS, no solo en los recién nacidos prematuros y de alto riesgo, sino en los recién nacidos a término previamente sanos que representan el 70% de las hospitalizaciones por VRS. Además de reducir entre el 45-65% de las hospitalizaciones en unidades de cuidado intensivo (UCI) por esta causa. (37-41).
- ▶ Nirsevimab tiene el potencial de disminuir la alta carga de enfermedad asociada a ITRI de los sistemas sanitarios, disminuir los costos relacionados a estas atenciones y mejorar los resultados clínicos de los lactantes con riesgo de infecciones graves por VRS.
- ▶ Según los estudios iniciales y de seguimiento, nirsevimab tiene un adecuado perfil de seguridad prácticamente comparable al de palivizumab, que ha sido por muchos años el estándar de atención médica en la prevención de complicaciones y hospitalizaciones por VRS.
- ▶ Las estrategias preventivas como nirsevimab, que resultan eficaces para todos los lactantes con o sin factores de riesgo (nacidos o no en temporada) deben ser discutidas en los sistemas de salud de los países de América Latina y el Caribe, teniendo en cuenta las particularidades de la estacionalidad del virus en cada país lo que definirá particularidades en su implementación.
- ▶ Se debe priorizar la administración de nirsevimab a menores de 6 meses al inicio o durante la temporada del VRS y en lo posible extender su administración a la población menor de 12 meses al inicio o durante la temporada del VRS.
- ▶ En los recién nacidos en temporada de VRS se recomienda que su administración sea previa al alta hospitalaria para evitar oportunidades perdidas y garantizar una adecuada protección. La administración de nirsevimab en los recién nacidos fuera de temporada de VRS debe evaluarse en cada país y según las condiciones del sistema sanitario, eligiendo la mejor estrategia para mantener altas tasas de cobertura, sea en el ámbito intrahospitalario o en centros de atención ambulatorios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD et al. RSV Global Epidemiology Network. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017 Sep 2;390(10098):946-958.
2. The Impact-RSV Study Group; Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics* September 1998; 102 (3): 531-537
3. Novoa Pizarro J, Lindemann Tappert B, Luchsinger Farias V, Vargas Munita S. Prevención de la infección por virus respiratorio sincicial en lactantes. ¿Qué se ha hecho y en qué estamos hoy?. *Andes pediátr*. 2023;94(6): 672-680
4. Effect of Palivizumab Prophylaxis on Respiratory Syncytial Virus Infection in Very Preterm Infants in the First Year of Life in The Netherlands. *Vaccines (Basel)*. 2023 Dec 2;11(12):1807.
5. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et. al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383(5): 415-425.
6. Hammit LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et. al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *New England Journal of Medicine*. 2022; 386(9): 837-846.
7. Drysdale SC K, Flamein F, Knuf M, et al. Efficacy of nirsevimab against RSV lower respiratory tract infection hospitalization in infants: Preliminary data from HARMONIE phase 3b trial. *European Society of Pediatric Infectious Diseases (ESPID)*; Lisbon Mayo 2023.
8. Jorgensen, Nirsevimab: review of pharmacology, antiviral activity and emerging clinical experience for respiratory syncytial virus infection in infants, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 78, Issue 5, May 2023, Pages 1143-1149.
9. Santos RO, Borges IC, Souza ML, Bouzas ML, Nascimento-Carvalho CM. Seasonality of distinct respiratory viruses in a tropical city: implications for prophylaxis. *Trop Med Int Health*. 2021; 26(6):672-9 doi:10.1111/tmi.13571.
10. Bardsley M, Morbey RA, Hughes HE, Beck CR, Watson CH, Zhao H, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in England during the COVID-19 pandemic, measured by laboratory, clinical, and syndromic surveillance: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(1):56-66 doi:10.1016/S1473-3099(22)00525-4.
11. Hamid S, Winn A, Parikh R, Jones JM, McMorrow M, Prill MM, et al. Seasonality of Respiratory Syncytial Virus - United States, 2017-2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(14):355-61 doi:10.15585/mmwr.mm7214a1.
12. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Dagan R, et. al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *New England Journal of Medicine*. 2023; 388(16): 1533-1534.
13. Domachowske J, Madhi SA, Simoes EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et. al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *New England Journal of Medicine*. 2022; 386(9): 892-894.
14. Simoes EAF, Madhi SA, Muller WJ, Atanasova V, Bosheva M, Cabañas F, et. al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolations to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomized controlled trials. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2023; 7(3): 180-189.
15. Wilkins D, Yuan Y, Cune Chang Y, Aksyuk AA, Seoane Nuñez B, Wahlby-Hamren U, et. al. Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of natural immune response to RSV infection in infants. *Nature Medicine*. 2023, 29(5): 1172-1179.
16. Domachowske JB, Chang Y, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, Nguyen KA, et. al. Safety of Re-dosing Nirsevimab Prior to RSV Season 2 in Children With Heart or Lung Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2023;12(8):477-480
17. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al.; HARMONIE Study Group. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med*. 2023 Dec 28;389(26):2425-2435. doi: 10.1056/NEJMoa2309189.
18. 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* 24, 99 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12879-024-08988-9>
19. Martín-Torres F, Mirás-Carballal S, Durán-Parrondo C. Early lessons from the implementation of universal respiratory syncytial virus prophylaxis in infants with long-acting monoclonal antibodies, Galicia, Spain, September and October 2023. *Euro Surveill*. 2023 Dec;28(49):2300606. doi: 10.2807/1560-7917
20. Evaluation of the effectiveness and impact of Nirsevimab in Galicia Available at: <https://www.nirsegal.es/en: NIRSE-GAL; 2024>

21. Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI, Pardo-Seco J, Pérez-Martínez O, Otero-Barrós et al. NIRSE-GAL study group. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *Lancet Infect Dis.* 2024 Apr 30:S1473-3099(24)00215-9. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2024 May 23
22. F. Martínón-Torres, J.A. Navarro-Alonso, M. Garcés-Sánchez et al. The Path Towards Effective Respiratory Syncytial Virus Immunization Policies: Recommended Actions. 2023: *Archivos de Bronconeumología.* 2023; 59: 581–58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2023.06>
23. López-Lacort M, et al. *Euro Surveill.* 2024;29(6):pii=2400046)
24. Coma E, et al. Preprints with The Lancet. Accessed 23 April 2024. <https://ssrn.com/abstract=4749763>.
25. Paireau J, et al. Nirsevimab effectiveness against cases of respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalised in pediatric intensive care units in France, September 2023 -January 2024. 2024. <pasteur-04501286>, (Haute Autorité de santé. Recommandation vaccinale contre les infections à VRS chez les femmes enceintes. Accessed 27 March 2024. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-03/recommandation_vaccinale_contre_les_infections_a_vrs_chez_les_femmes_enceintes_-_version_provisoire.pdf).
26. <https://www.sciencemediacentre.org/expert-reaction-to-study-looking-at-nirsevimab-preventive-antibody-jab-for-prevention-of-hospitalisations-due-to-rsv-in-infants/>
27. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2023/2023-05-12-08-50-00-2667568>
28. Kieffer A, Beuvelet M, Sardesai A, Musci R, Milev S, Roiz J, Lee JKH. Expected Impact of Universal Immunization With Nirsevimab Against RSV-Related Outcomes and Costs Among All US Infants in Their First RSV Season: A Static Model. *J Infect Dis.* 2022 Aug 15;226(Suppl 2):S282-S292. doi: 10.1093/infdis/jiac216
29. Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, Roper LE, Brooks O, Sánchez PJ, Kotton CN, Mahon BE, Meyer S, Long SS, McMorro ML. Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023 Aug 25;72(34):920-925. doi: 10.15585/mmwr.mm7234a4.
30. Ernst C, Bejko D, Gaasch L, Hannelas E, Kahn I, Pierron C, et al. Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalisations during the initial 2023/24 season in Luxembourg. *Euro Surveill.* 2024;29(4) doi:10.2807/1560-7917.ES.2024.29.4.2400033.
31. Moline HL, et al. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024;73:209-214.
32. Campaña de Invierno: Chile se convertirá en el primer país de L.A. en adquirir Nirsevimab, medicamento contra el virus sincicial Available at: <https://www.minsal.cl/campana-de-invierno-chile-se-convertira-en-el-primer-pais-de-la-en-adquirir-nirsevimab-medicamento-contr-el-virus-sincicial/>: Ministerio de Salud de Chile; 2024 [
33. CAVEI. CAVEI recommendation on incorporation of a monoclonal antibody for passive immunization against respiratory syncytial virus in infants in the National Immunization Program. *Rev Chilena Infectol.* 2023;40(6):657-64
34. ACIP [Internet]. 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/> <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7234a4.htm>
35. Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, Roper LE, Brooks O, Sanchez PJ, et. al. Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023; 72(34): 920-925.
36. Lineamientos técnicos operativos para la administración de anticuerpo monoclonal contra el Virus Respiratorio Sincicial (VRS) Nirsevimab. Departamento de inmunizaciones. División de prevención y control de enfermedades, Subsecretaría de salud pública. 2024
37. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, Poehling KA, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics.* 2013 Aug;132(2):e341-8
38. Arriola CS, Kim L, Langley G, Anderson EJ, Openo K, Martin AM, et al. Estimated Burden of Community-Onset Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Children Aged <2 Years in the United States, 2014-15. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020 Nov 10;9(5):587-595
39. Rha B, Curns AT, Lively JY, Campbell AP, Englund JA, Boom JA, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Young Children: 2015-2016. *Pediatrics.* 2020 Jul;146(1):e20193611
40. Demont C, Petrica N, Bardoulat I, Duret S, Watier L, Chosidow A, Lorrot M, Kieffer A, Lemaitre M. Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018. *BMC Infect Dis.* 2021 Aug 2;21(1):730).
41. Ghazaly M, Nadel S. Characteristics of children admitted to intensive care with acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr.* 2018 Jun;177(6):913-920. doi: 10.1007/s00431-018-3138-6. Epub 2018 Apr 13