

Carmen Hurtado Romero y Lucía Lozano Albert

**PREVENCIÓN CON NIRSEVIMAB DE LA INFECCIÓN POR VIRUS RESPIRATORIO
SINCITAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS.**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

dirigido por el Dr. Joaquín Escribano Subías

Grado de Medicina



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus

2025

Índice

1. INTRODUCCIÓN	8
1.1. Patogenia del VRS.....	8
1.2. Diagnóstico	9
1.3. Tratamiento.....	9
1.4. Prevención	9
2. JUSTIFICACIÓN.....	11
3. OBJETIVOS	11
4. MATERIAL Y MÉTODOS	12
4.1. Diseño y criterios de elegibilidad	12
4.2. Estrategia de búsqueda	13
4.3. Valoración del riesgo de sesgos de los estudios	14
4.4. Grado de evidencia y fuerza de las recomendaciones	14
4.5. Resultados evaluados	15
4.6. Estudio estadístico	15
5. RESULTADOS.....	16
5.1. Selección de estudios y diagrama de flujo.....	16
5.2. Síntesis y análisis de los estudios incluidos.	19
5.2.1. Andina D 2024	19
5.2.2. Chauvel C 2024	20
5.2.3. Alejandro C 2024	23
5.2.4. Rodríguez R 2024.....	24
5.2.5. Lefferts B 2024	26
5.2.6. Assad Z 2024.....	28
5.2.7. Coma E 2024.....	30
5.2.8. Barbas J 2024	32
5.2.9. Riccò M 2024.....	34
5.3. Resultados principales metaanálisis	37
5.3.1. Hospitalizaciones.....	37
5.3.2. Ingresos en UCIP	39
6. DISCUSIÓN	40
6.1. Limitaciones de los estudios incluidos	43

7. CONCLUSIONES.....	44
ANEXOS	45
ANEXO 1. Estudios clínicos excluidos	45
ANEXO 2. Tabla de síntesis Andina D 2024.....	45
ANEXO 3. Tabla de síntesis Chauvel C 2024	46
ANEXO 4. Tabla de síntesis Alejandro C 2024	47
ANEXO 5. Tabla de síntesis Rodríguez R 2024.....	48
ANEXO 6. Tabla de síntesis Lefferts B 2024	50
ANEXO 7. Tabla de síntesis Assad Z 2024.....	51
ANEXO 8. Tabla de síntesis Coma E 2024.....	52
ANEXO 9. Tabla de síntesis Barbas J 2024	53
ANEXO 10. Tabla de síntesis Riccò M 2024.....	54
ANEXO 11. Tabla PRISMA 2009 CHECKLIST	55
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58

RESUMEN

Introducción. La infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) es la causa más frecuente de hospitalización en los niños en su primer año de vida. Durante los últimos años, el pavilizumab ha sido la medida preventiva utilizada para hacer frente al VRS. No obstante, recientemente ha parecido un nuevo anticuerpo monoclonal, el nirsevimab, que parece ser una alternativa prometedora con mayor eficacia y cobertura en la población infantil.

Objetivos. Evaluar la eficacia del nirsevimab para prevenir las hospitalizaciones y los ingresos en unidad de cuidados intensivos pediátrica (UCIP) por VRS en niños menores de 2 años.

Material y métodos. La búsqueda se realizó a través de las bases de datos de Pubmed y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (septiembre 2024 - diciembre 2024). Posteriormente se seleccionaron los estudios que cumplieron los objetivos y los criterios de inclusión. El resultado primario analizado fue el descenso de hospitalizaciones. Por otro lado, el resultado secundario fue la disminución de ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátrica (UCIP). Estas variables fueron analizadas mediante un metaanálisis siguiendo el modelo de efectos aleatorios (*Mantel-Haenszel*). Para la evaluación de la calidad se empleó la escala The Methodological item for non-randomized studies (MINORS).

Resultados. La revisión incluye un total de 9 estudios, entre ellos 1 metaanálisis y 8 estudios observacionales. La totalidad de los estudios encontraron una relación positiva entre la administración de nirsevimab con el descenso de hospitalizaciones por VRS con un OR= 0.13 IC 95%= (0.06-0.27) y un p valor < 0.05. Por otro lado, la mayoría de los estudios evidenciaron una asociación entre el nirsevimab y el menor requerimiento de ingreso en UCIP respaldado por un OR= 0.14 IC 95%= (0.06-0.35) y p valor < 0.001. El número necesario a tratar fue de 15 para prevenir una hospitalización y de 59 para evitar un ingreso en UCIP. La mayoría de los artículos incluidos comprenden un riesgo de sesgo bajo.

Conclusión. Existe moderada evidencia de que el nirsevimab es eficaz para reducir las hospitalizaciones y los ingresos en unidad de cuidados intensivos pediátrica (UCIP) por VRS en niños menores de 2 años. Los datos deben ser interpretados con precaución por las limitaciones encontradas. Por ello, son necesarias futuras investigaciones, con mejoras en la metodología.

Palabras clave. VRS, nirsevimab, hospitalización, bronquiolitis, UCI, lactantes.

ABSTRACT

Introduction. Respiratory syncytial virus (RSV) infection is the most frequent cause of hospitalization in children in their first year of life. For the last few years, pavilizumab has been the preventive measure used to deal with RSV. Nevertheless, a new monoclonal antibody, nirsevimab, has recently emerged as a promising alternative with greater efficacy and coverage in the pediatric population.

Objectives. To evaluate the efficacy of nirsevimab in preventing hospitalizations and pediatric intensive care unit (PICU) admissions for RSV in children under 2 years of age.

Material and Methods. The search was performed through Pubmed/MEDLINE and Cochrane databases (September 2024 - December 2024). Subsequently, studies that met the objectives and inclusion criteria were selected. The primary outcome analyzed was the decrease in hospitalizations. On the other hand, the secondary outcome was the decrease in admission to the pediatric intensive care unit (PICU). These variables were analyzed by means of a meta-analysis following the random effects model (Mantel-Haenszel). The number needed to treat was 15 to prevent one hospitalization and 59 to avoid one admission to the PICU. The quality of the included studies was assessed using the Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS).

Results. The review includes a total of 9 studies, including 1 meta-analysis and 8 observational studies. All studies found a positive association between nirsevimab administration and a decrease in RSV hospitalizations with an OR= 0.13 95% CI= (0.06-0.27) and a p-value < 0.05. On the other hand, most studies evidenced an association between nirsevimab and reduced PICU admission requirement supported by an OR= 0.14 95% CI= (0.06-0.35) and p-value < 0.001. The majority of the included articles comprise show a low risk of bias.

Conclusion. There is moderate evidence that nirsevimab is effective in reducing RSV hospitalizations in children under 2 years of age. The data should be interpreted with caution because of the limitations encountered. Future research is needed, with improvements in methodology.

Key words. RSV, nirsevimab, hospitalization, ICU, bronchiolitis, infants.

LISTADO ABREVIATURAS

BA: Bronquiolitis aguda

CISNS: Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud

COVID-19: enfermedad por coronavirus de 2019

CSP: Comisión de Salud Pública

EMA: Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency*)

HCC: Hospices civils de Lyon

HR: Hazard ratio

IC: Intervalo de confianza

ITRI: Infección de tracto respiratorio inferior

IVRI: Infección de vías respiratorias inferiores

MINORS: The Methodological item for non-randomized studies

NNT: Número necesario a tratar

OR: Odds ratio

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica

VRS: Virus Respiratorio Sincitial

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Tabla 1. Criterios de elegibilidad.

Tabla 2. Búsqueda bibliográfica.

Tabla 3. Niveles de evidencia SIGN.

Tabla 4. Grados de recomendación.

Tabla 5. Resultado primario del metaanálisis.

Tabla 6. Resultado secundario del metaanálisis.

Tabla 7. Evidencia y nivel de evidencia del metaanálisis respecto al resultado primario

Tabla 8. Evidencia y nivel de evidencia del metaanálisis respecto al resultado secundario.

Tabla 9. Recomendación y grado de recomendación.

Figura 1. Diagrama de flujo.

Figura 2. Resumen de ROB del metaanálisis de Ricco M para estudios observacionales. Los análisis se realizaron de acuerdo con el OHAT del NTP y las respectivas herramientas de ROB, incluidos todos los estudios recuperados (n = 13).

Figura 3. Informes detallados de ROB para estudios observacionales. Los análisis se realizaron de acuerdo con el OHAT del NTP y la respectiva herramienta de ROB.

Figura 4. Estudios incluidos en el metaanálisis.

Figura 5. Forest plot hospitalizaciones por VRS.

Figura 6. OR de los estudios incluidos en el análisis de los ingresos en UCIP.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Patogenia del VRS

El VRS es un mixovirus ARN, del género Pneumovirus, que pertenece a la familia de los Paramyxoviridae. Este virus presenta en su envoltura lipídica la glicoproteína de superficie (G, proteína de unión), pequeñas proteínas hidrofóbicas y la proteína de fusión (F). En un primer momento, la glicoproteína de unión G se une a la célula ciliada para que posteriormente, a través de la proteína F, ambas bicapas lipídicas se fusionen. Durante este proceso, la proteína F cambia de una conformación de prefusión (preF) a una conformación de postfusión (postF) ¹

El VRS es la causa más común de ITRI en bebés a nivel mundial y la causa más frecuente de hospitalización en el primer año de vida.² En 2019 hubo 33 millones de casos de infecciones agudas del tracto respiratorio inferior relacionadas con el VRS en niños menores de 5 años, lo que condujo a un estimado de 3,6 millones de ingresos hospitalarios pediátricos y 101.400 muertes infantiles atribuibles al VRS por año en todo el mundo.³ En España, se estima que el coste medio por paciente y episodio es de unos 600 euros.⁴ Esta infección viral generalmente se concentra en epidemias estacionales, siendo en el hemisferio norte más frecuente entre noviembre y abril, con un pico de máxima incidencia entre enero y febrero^{2,5}

Los lactantes con patología preexistente presentan mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por ITRI. Sin embargo, la mayoría de las infecciones por VRS aparecen en lactantes sanos, presentándose como un cuadro autolimitado y leve, con síntomas generales de una infección leve del tracto respiratorio superior (como tos o secreción nasal). No obstante, una proporción notable de los bebés desarrollará una infección aguda del tracto respiratorio inferior, que se manifiesta más comúnmente como bronquiolitis.

La presentación clínica es, siguiendo los criterios clásicos de McConnochie: un primer episodio de infección respiratoria (fiebre, rinorrea, tos) en niños menores de 2 años, que se acompaña de la auscultación de estertores, subcrepitantes o sibilancias espiratorias, en ausencia de otra causa que lo pueda provocar. Se puede observar un aumento del esfuerzo respiratorio como gruñidos, aleteo nasal y retracciones intercostales y/o subcostales. Al cuadro clínico de afectación bronquial, le suele anteceder 2-3 días la presencia de signos y síntomas de infección respiratoria de vías altas. Su duración habitual es de 7 a 12 días, persistiendo dificultad respiratoria y para la alimentación entre 6-7 días. Cabe destacar que la infección de orina presenta una incidencia apreciable (5%). Además, es frecuente la existencia de epidemiología familiar positiva de infección respiratoria.⁵ En cuanto a los resultados a largo plazo, la enfermedad por VRS no siempre es autolimitante y puede tener consecuencias

duraderas. Aproximadamente el 30-40% de los niños que han sido hospitalizados previamente debido a bronquiolitis relacionada con el VRS experimentarán episodios recurrentes de broncoespasmo y asma durante toda su adolescencia ⁶.

1.2. Diagnóstico

El diagnóstico es clínico, se basa en la anamnesis y en la exploración física. No es recomendable realizar otras pruebas complementarias de forma rutinaria (análisis de sangre u orina o radiografía de tórax) ni la detección del agente causal (PCR, test rápido de inmunofluorescencia directa), ya que no modifican el tratamiento del paciente. ^{2,5,7} Solamente está indicado realizar despistaje mediante una tira reactiva de orina en menores de 2-3 meses que presenten fiebre elevada (> 39,5°C) de forma persistente, puesto que la infección urinaria es la coinfección más común en los lactantes con bronquiolitis aguda. ^{2,5}

1.3. Tratamiento

El tratamiento se basa en proporcionar medidas de soporte general, puesto que no existe evidencia de un tratamiento específico. Se recomienda colocar al niño en una posición semiincorporada a 30°, aspiraciones nasales superficiales, ofrecer una buena hidratación y alimentación mediante tomas fraccionadas y terapia con oxígeno cuando la saturación es < 90- 92%. ^{2,7}

Las guías recomiendan evitar el uso de broncodilatadores, corticoides inhalados u orales, antibióticos, solución salina hipertónica nebulizada al 3%, mucolíticos, antivirales, montelukast, DNasa, furosemida inhalada, bromuro de ipratropio, sulfato de magnesio, helio, surfactante y metilxantina. ⁷ Solamente, se puede emplear la adrenalina nebulizada como tratamiento de rescate en pacientes hospitalizados con BA moderada-grave que presentan respuesta favorable. ⁵

1.4. Prevención

Debido a la falta de un tratamiento médico efectivo, los esfuerzos se han centrado en el desarrollo de medicamentos que se puedan utilizar para la prevención. El primer tratamiento preventivo eficaz que se autorizó fue el Palivizumab, un anticuerpo monoclonal que se debe inyectar mensualmente (hasta 5 dosis) durante la temporada de VRS y su uso está restringido a recién nacidos y lactantes de alto riesgo, lo que deja a la mayoría de los niños vulnerables a la infección por VRS.

Ante este panorama insatisfactorio, recientemente se han desarrollado dos medidas preventivas adicionales, dirigidas para todos los recién nacidos. En primer lugar, en octubre de 2022 la Agencia Europea de Medicamentos aprobó el nirsevimab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el sitio antigénico de la proteína F del VRS en su conformación prefusión (PreF). Una de las

principales ventajas que presenta es la administración en una sola dosis durante toda la temporada de VRS.

Actualmente, la estrategia frente a VRS en población infantil decidida por la CSP del CISNS para la temporada 2024-2025 es la inmunización pasiva con nirsevimab. Su administración está recomendada en:

1. Prematuros de menos de 35 semanas (incluyendo los de edad gestacional menor de 29 semanas): se administrará nirsevimab antes de cumplir 12 meses de edad cronológica. Si recibieron una dosis en la temporada 2023-2024 podrán recibir una nueva dosis al inicio de la temporada 2024-2025 si todavía no han cumplido 12 meses de edad.
2. Población infantil con las siguientes condiciones de alto riesgo de enfermedad grave por VRS:
 - i) Cardiopatías congénitas con afectación hemodinámica significativa cianosantes o no cianosantes.
 - ii) Displasia broncopulmonar.
 - iii) Cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar.
 - iv) Otras patologías de base que suponen un gran riesgo para padecer bronquiolitis grave por VRS, como son inmunodepresión grave (enfermedades oncohematológicas; inmunodeficiencias primarias sobre todo combinadas y agammaglobulinemia congénita; tratamiento con inmunosupresores de forma continuada), errores congénitos del metabolismo, enfermedades neuromusculares, pulmonares graves, síndromes genéticos con problemas respiratorios relevantes, síndrome de Down, fibrosis quística y cuidados paliativos. En estos pacientes, se administrará nirsevimab previo al inicio de cada temporada de VRS antes de cumplir los 24 meses de edad en el momento de recibir la inmunización.
3. Población menor de 6 meses de edad: se recomienda la inmunización de todos los nacidos entre el 1 de abril de 2024 y el 31 de marzo de 2025.

Por otro lado, la Comisión Europea aprobó el 24 de agosto de 2023 una vacuna dirigida a embarazadas, RSVPreF, para su uso entre las 24 y las 36 semanas de gestación, con el fin de proteger a los recién nacidos mediante la transferencia de anticuerpos transplacentarios creados por la madre.⁸

Además, cabe resaltar las medidas de salud pública e intervenciones no farmacológicas para evitar la propagación e infección del VRS. Entre ellas encontramos la desinfección de manos previa y posterior al contacto directo con el paciente y objetos contaminados por parte de los padres, cuidadores o personal sanitario; la limpieza de superficies sólidas con agua y desinfectantes; fomentar la lactancia

materna exclusiva al menos seis meses para disminuir la morbilidad de las infecciones respiratorias y limitar el contacto con personas que presenten síntomas de infección respiratoria.

2. JUSTIFICACIÓN

El VRS es el principal virus causante de ITRI, contribuyendo a una gran carga de morbimortalidad en la población infantil en países occidentales. Esto conduce a una sobrecarga asistencial en las épocas de epidemia y supone un importante coste sanitario. Hoy en día, no se dispone de un tratamiento específico para la enfermedad causada por el VRS.⁹

Hasta fechas recientes, las únicas medidas preventivas disponibles eran las medidas higienodietéticas, así como fomentar la lactancia materna.

En los últimos 15 años se han ido desarrollando diferentes alternativas de inmunoprofilaxis frente a la infección por VRS. No obstante, el primer anticuerpo monoclonal autorizado, el palivizumab, únicamente se encontraba disponible para un grupo muy reducido de pacientes de alto riesgo. Recientemente, se ha aprobado el nirsevimab, un nuevo anticuerpo monoclonal para la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores producida por VRS en neonatos y lactantes durante su primera temporada de exposición al virus. La ventaja de este fármaco reside en la posibilidad de administrarlo no solo a niños en grupos de riesgo, si no de manera generalizada a los recién nacidos y lactantes como medida de prevención primaria.

A lo largo de estos últimos años se han llevado a cabo diversos estudios y revisiones sistemáticas con el objetivo de analizar y obtener conclusiones sobre la eficacia de este nuevo anticuerpo monoclonal. Al tratarse de una población tan relevante y vulnerable afectada por el VRS, y de un fármaco profiláctico de tan reciente aparición, el número de nuevas publicaciones va a continuar en auge durante los próximos años. Por tanto, para actualizar la evidencia estudiaremos la relación entre administrar el nirsevimab y la reducción de la tasa de hospitalizaciones e ingreso en UCIP. Por todo lo expuesto previamente, consideramos que el tema presenta una gran justificación social y sanitaria para proceder a realizar este metaanálisis.

3. OBJETIVOS

Para disponer los objetivos de la revisión sistemática, se formuló la pregunta a partir de la estrategia PICO (Población – Intervención– Comparación- Outcome). De esta forma, el objetivo principal de este estudio es analizar si el nirsevimab reduce la tasa de hospitalización por VRS.

Tras definir el objetivo principal del presente estudio, se decide plantear otro objetivo secundario: analizar la tasa de hospitalización en UCIP tras la inmunoprofilaxis con nirsevimab.

La investigación se ha realizado en respuesta a la siguiente pregunta en formato PICO: **¿La prevención primaria con nirsevimab reduce la tasa de hospitalización en la población infantil menor de 2 años por bronquiolitis ocasionada por VRS en comparación con los que no la han recibido?**

La población incluida en el estudio abarca niños menores de 2 años.

La intervención consiste en la administración de dosis aislada de nirsevimab por vía intramuscular.

El control se lleva a cabo mediante un grupo sin administración del fármaco o placebo.

El outcome analizará ingreso hospitalario e ingreso en UCIP por infección por VRS.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño y criterios de elegibilidad

Para la presente revisión se han seleccionado los artículos más adecuados y relevantes teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad expuestos detallados en la **tabla 1** con la finalidad de que los estudios se adapten lo mejor posible a los objetivos presentados con anterioridad:

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none">- Tratamiento con inmunoprofilaxis con nirsevimab- Pacientes pediátricos menores de 2 años- Comparación de la eficacia de nirsevimab con placebo en un ensayo controlado aleatorio (ECA) o en entornos del mundo real.- Tipos de publicaciones: metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales, casos y controles y cohortes.- Fecha de publicación a partir del 2020	<ul style="list-style-type: none">- Niños de 2 años o más- Pacientes tratados con palivizumab- Niños inmunizados por transmisión vertical de la madre inmunizada con la vacuna preF- Estudios en animales- Literatura gris (cartas al director, tesis, congresos, conferencias)

- Idioma de publicación: español, inglés y francés	
--	--

Tabla 1. Criterios de elegibilidad.

4.2. Estrategia de búsqueda

Búsqueda primaria

Para realizar la búsqueda, se empleó Clinical Queries de Pubmed, un motor de búsqueda más especializado para ayudar a refinar la investigación sobre temas clínicos o específicos de enfermedades. Por un lado, permite utilizar filtros metodológicos que incluyen “Clinical Study Category, Systematic Reviews y Medical Genetics”. Por otro lado, es posible restringir la búsqueda a terapéutica, guías de predicción clínica, diagnóstico, etiología y pronóstico. Además, la búsqueda se puede optimizar con el filtro amplio o “Broad”, que ofrece mayor sensibilidad, o un filtro más estrecho o “Narrow”, que es más específico. Esta revisión se ha llevado a cabo en base a los filtros de: *Clinical Studies*, terapéutica y filtro amplio “Broad”.

Búsqueda secundaria

Se empleó el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), el cual representa una fuente exhaustiva de ensayos controlados aleatorios y cuasialeatorios. La mayoría de los registros en CENTRAL son derivados de bases de datos bibliográficas como PubMed y Embase, así como de otras fuentes, tanto publicadas como no publicadas, entre ellas ClinicalTrials.

Todo este proceso lo encontramos sintetizado en la **tabla 2**.

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA
PUBMED	((("nirsevimab"[Supplementary Concept] OR "nirsevimab"[All Fields]) AND (("clinical"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random*"[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading])) AND (y_5[Filter])
CENTRAL	"nirsevimab"

Tabla 2. Búsqueda bibliográfica.

4.3. Valoración del riesgo de sesgos de los estudios

En esta revisión, dado que los artículos seleccionados son estudios observacionales analíticos la herramienta empleada para medir el riesgo de sesgos es la escala MINORS (The Methodological item for non-randomized studies). Esta escala consta de una serie de ítems donde los ocho primeros se aplican tanto a los estudios no comparativos como a los comparativos, mientras que los cuatro restantes se refieren únicamente a los estudios con dos o más grupos. En nuestro caso, los estudios son comparativos. Las opciones de respuesta varían según si el ítem en cuestión no se comunica (0 puntos), si se ha notificado, pero es inadecuado (1 punto) o bien si se ha notificado y es adecuado (2 puntos). La puntuación ideal global es 16 para los estudios no comparativos y 24 para los comparativos.

4.4. Grado de evidencia y fuerza de las recomendaciones

Una vez seleccionados los estudios, haciendo uso de la escala de evidencia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) se procedió al análisis del diseño, metodología, población de estudio, intervención, resultados y conclusiones de ellos. De igual modo, se valoró el proceso de aleatorización, el enmascaramiento, las pérdidas y el análisis estadístico.

Niveles evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgos.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Tabla 3. Niveles de evidencia científica SIGN.

Grados de recomendación	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada de estudios clasificados como 2 ++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada de estudios clasificados como 2+.

Tabla 4. Grados de recomendación.

4.5. Resultados evaluados

Resultados 1º

- Reducción de la tasa de hospitalización tras la administración de nirsevimab.

Resultados 2º

- Ingresos en UCI posterior a la inmunoprofilaxis con nirsevimab.

4.6. Estudio estadístico

Una vez obtenidos los resultados de cada estudio individual se procede a su combinación estadística mediante el metaanálisis. Para ello, utilizamos la herramienta Excel para metaanálisis del Erasmus Research Institute of Management. Esta herramienta también permite obtener el estimador, el intervalo de confianza (IC), nivel de significación, así como el peso de cada estudio para la obtención del resultado grupal. Para medir el efecto de la intervención sobre las variables empleamos el riesgo OR.

A la hora de realizar un metaanálisis, debemos prestar cierta atención a algunos aspectos estadísticos. De éstos, el grado de heterogeneidad o la diferencia entre los múltiples estudios incluidos es

fundamental, dado que es el principal factor que determina la elección del modelo estadístico de combinación de resultados. El modelo de efectos fijos, basado en la variabilidad intra-estudio y en el tamaño de la muestra, se utiliza cuando la heterogeneidad es baja, contribuyendo a dar mayor validez interna y mayor potencia estadística y precisión de sus resultados. Por otro lado, el modelo de efectos aleatorios es menos potente y al no ponderar el tamaño muestral puede dar mayor importancia a estudios de pequeño tamaño. Para evaluar la heterogeneidad se pueden utilizar diversos métodos. En el presente estudio, se empleó el estadístico Q de Cochran, cuya distribución es χ^2 con $k-1$ grados de libertad (donde k es el número de estudios incluidos). Para considerar la heterogeneidad de los resultados, tomamos como valor de referencia $Q_p < 0.1$.

A continuación, pasamos a valorar el estadístico I² con el objetivo de determinar qué porcentaje de la variabilidad entre los resultados es causa de la heterogeneidad y no del azar. De este modo, un valor de I² mayor al 75% indica una alta heterogeneidad mientras que valores inferiores al 25% corresponden a niveles bajos de heterogeneidad.

El número necesario a tratar (NNT) para prevenir un evento se estimó mediante la calculadora epidemiológica de *Evidencias en Pediatría*, empleando para ello el OR y el riesgo observado en el grupo control.

5. RESULTADOS

5.1. Selección de estudios y diagrama de flujo

La búsqueda se llevó a cabo en diciembre de 2024 mediante una búsqueda primaria en Pubmed y otra secundaria en la Biblioteca Cochrane con las palabras claves y la estrategia de búsqueda comentada anteriormente.

Tras aplicar la estrategia de búsqueda comentada anteriormente obtuvimos la cantidad total de 171 artículos, 137 identificados en Pubmed y 34 en Cochrane. El primer paso que realizamos fue exportar todos los artículos al gestor de referencias bibliográficas Zotero y eliminar los artículos duplicados. Los duplicados fueron 18 artículos, lo que redujo el número a 153 artículos. A continuación, procedimos a excluir artículos según título y resumen, descartando 134 y quedándonos con la cifra 19 artículos tras este filtrado, incluido el metaanálisis. Posteriormente, se eliminaron los artículos ya analizados en el metaanálisis y 10 fueron descartados.

Tras este cribado, nuestra búsqueda se concluyó con la inclusión de 8 estudios: Andina D 2024¹⁰, Alejandro C 2024¹¹, Rodríguez R 2024¹², Lefferts B 2024¹³, Assad Z 2024¹⁴, Coma E 2024¹⁵, Barbas J 2024¹⁶ y Cécile 2024¹⁷ y un metaanálisis Riccò M 2024¹

A continuación, procedimos a extraer los datos de interés. En la **figura 1** encontramos el diagrama de flujo, que recoge el proceso de búsqueda llevado a cabo junto a la selección de los artículos.

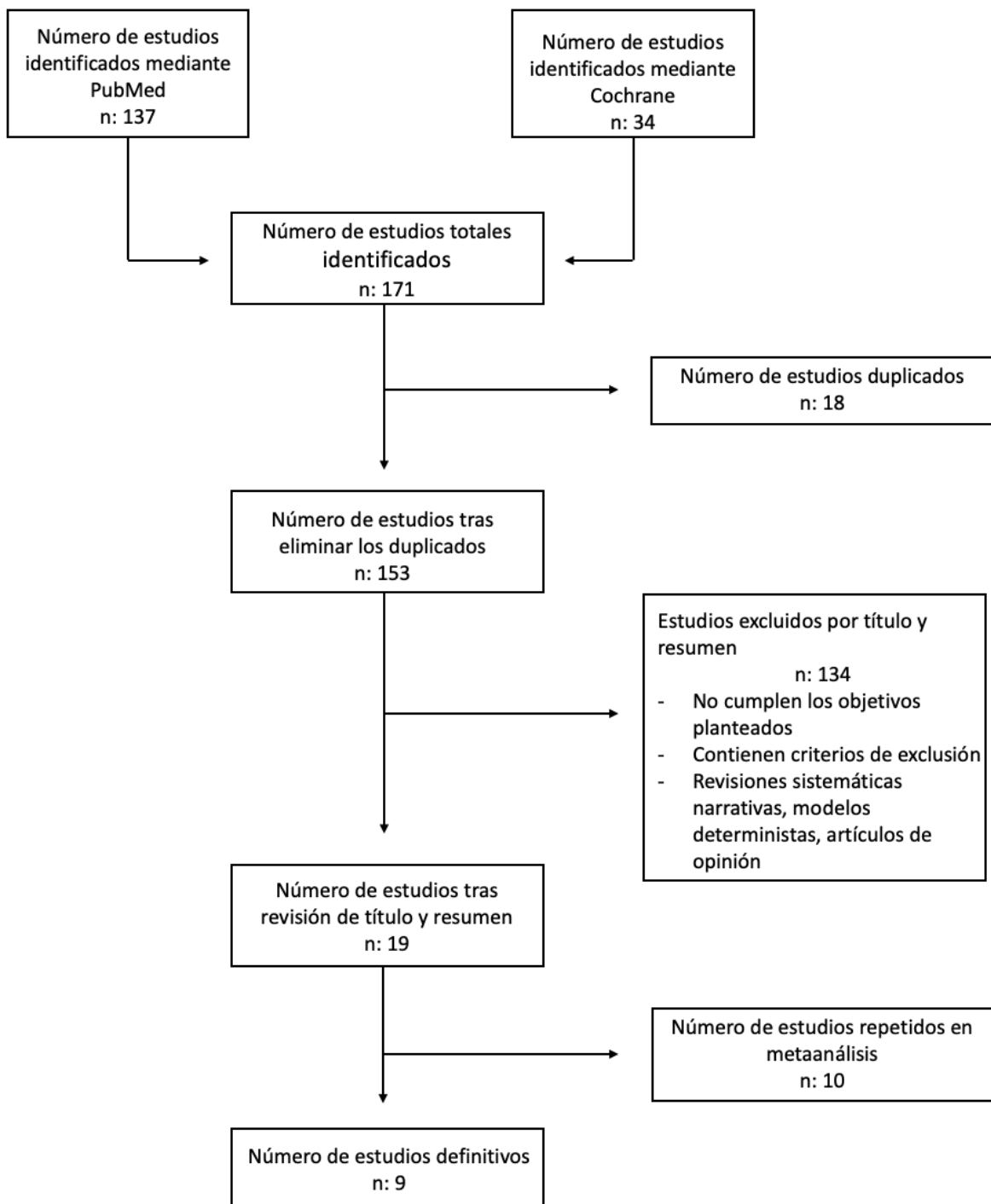


Figura 1. Diagrama de flujo

5.2. Síntesis y análisis de los estudios incluidos.

5.2.1. Andina D 2024

5.2.1.1. Resumen

Se trata de un estudio retrospectivo observacional cuyo objetivo principal fue evaluar el impacto de la profilaxis con nirsevimab en el número de niños que acudieron a los servicios de urgencias pediátricas por infecciones respiratorias inferiores agudas. Además, se analizaron otros resultados, como los episodios de bronquiolitis agudas, los ingresos hospitalarios y los ingresos en UCIP. El estudio se llevó a cabo en 15 servicios de urgencias pediátricas de 9 comunidades autónomas de España, durante los meses de noviembre a enero en 4 temporadas epidémicas (2018- 2019, 2019- 2020, 2022- 2023 y 2023- 2024). Se excluyeron las temporadas 2020- 2021 y 2021- 2022 debido a la alteración en la circulación del VRS ocasionada por la pandemia de COVID-19.

La comparación se realizó entre los niños menores de 6 meses que no recibieron inmunización pasiva con nirsevimab en las temporadas 2018-2023 y los niños menores de 6 meses que sí recibieron nirsevimab en la temporada 2023-2024, a través de distintas estrategias de inmunización. La mayoría de las comunidades implementaron la estrategia de recuperación ampliada, que incluyó a los lactantes nacidos durante la temporada del VRS y los lactantes menores de 6 meses al inicio de esta. Sin embargo, hubo dos excepciones: País Vasco adoptó una estrategia de recuperación limitada, inmunizando solo a los lactantes nacidos durante la temporada del VRS y a los lactantes menores de 3 meses al inicio de la temporada y Navarra no implementó ninguna estrategia de recuperación, administrando nirsevimab únicamente a los bebés nacidos durante la temporada VRS.

En cuanto al estudio estadístico, las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas y las variables cuantitativas como media y desviación estándar. Para comparar las variables cualitativas se utilizó la prueba χ^2 . El nivel de significación estadística se estableció en 0,05.

Con respecto a los resultados, en la temporada 2023-2024, en comparación con las temporadas epidémicas previas, se observó una disminución del 57,7% en los episodios de infecciones de vías respiratorias inferiores (IC del 95%, 56,5 - 58,8 $P < 0,001$), una disminución del 59,2% en los episodios de bronquiolitis aguda (IC del 95%, 57,9- 60,4; $P < 0,001$), una reducción del 63,1% en los ingresos hospitalarios (IC del 95%, 60,9- 65,2; $P < 0,001$) y una reducción del 63,1% en los ingresos en UCIP (IC del 95%, 58,1- 67,9; $P < 0,001$). Además, cabe señalar que, en Navarra, donde no se implantó ninguna estrategia de recuperación la reducción fue mucho menor, los ingresos hospitalarios se redujeron en un 31,4% (IC del 95%, 20,9- 43,6; $P < 0,001$) y los ingresos en la UCIP en un 40,9 (IC del 95%, 20,7- 63,6; $P < 0,001$).

El estudio concluyó que la administración de nirsevimab proporciona una protección eficaz contra la infección por VRS en la población infantil. Además, se destacó que la estrategia de recuperación ampliada fue la más efectiva.

5.2.1.2 Análisis

Se trata de un estudio retrospectivo observacional en el que el objetivo está claramente definido: evaluar el impacto de la inmunización con nirsevimab en el número de niños que acudieron a los Servicios de Urgencias Pediátricas (SUP) con infecciones respiratorias agudas. No se informa sobre la inclusión consecutiva de pacientes. Los datos fueron obtenidos a partir de una revisión retrospectiva de historias clínicas, por lo que no se recogieron de manera prospectiva. En cuanto a los criterios de valoración, estos son adecuados para el objetivo del estudio, ya que incluyen infecciones de vías respiratorias inferiores, bronquiolitis aguda, ingresos hospitalarios e ingresos en la UCIP. Sin embargo, la evaluación de los resultados no especifica si en temporadas anteriores se realizaron pruebas microbiológicas para identificar el agente causal de las infecciones respiratorias. El periodo de seguimiento se realizó únicamente durante los meses de mayor incidencia de infección por VRS, lo que podría limitar la generalización de los resultados. Tampoco se informa sobre las pérdidas de seguimiento ni sobre el cálculo del tamaño muestral. En cuanto al grupo de control, este es inadecuado y no se compararon grupos contemporáneos; el estudio compara la temporada 2023-2024 con otras temporadas anteriores. Además, no se proporcionan detalles sobre las características de los pacientes incluidos en el estudio. Por último, los análisis estadísticos utilizados fueron apropiados. Según la herramienta MINORS, la puntuación total obtenida en la evaluación de la calidad metodológica es de 10 sobre 24 puntos.

Por todo lo expuesto, el nivel de este estudio es clasificado como 2- según el sistema de jerarquización SIGN, valorado como estudio con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.

5.2.2. Chauvel C 2024

5.2.2.1. Resumen

Se trata de un estudio observacional retrospectivo cuyo objetivo principal fue evaluar la eficacia de Nirsevimab en la prevención de hospitalizaciones LRTI asociadas al VRS dentro de los primeros seis meses de vida en un entorno del mundo real y describir la tasa de incidencia de hospitalizaciones LRTI asociadas al VRS durante la temporada 2023-2024 entre los bebés nacidos en las tres maternidades Hospices Civils de Lyon (HCL), haciendo comparaciones con datos históricos. Se excluyeron las temporadas coincidentes con la pandemia COVID 19 (2020- 2021 y 2021- 2022).

La comparación se realizó entre los lactantes menores de 6 meses hospitalizados con un resultado positivo de RT-PCR de VRS en las temporadas 2015-2020 y los lactantes menores de 6 meses hospitalizados por la misma causa en la temporada 2023-2024. Estos últimos fueron estratificados en grupos inmunizados con nirsevimab y no inmunizados. Los lactantes se consideraron inmunizados si recibieron nirsevimab más de siete días antes del ingreso en el hospital y se excluyeron los bebés sin síntomas respiratorios, con síndrome de muerte súbita infantil, con infección nosocomial, hospitalizados menos de 24 horas antes de ser transferidos a otro hospital y los bebés cuyos padres rechazaron participar en el estudio.

En cuanto al estudio estadístico, las variables categóricas se describieron por sus recuentos y frecuencias y se compararon utilizando la prueba Chi-cuadrado de Pearson. Las variables continuas se describieron por su rango mediano e intercuartil (IQR) y se compararon con la prueba de suma de rango de Wilcoxon. La tasa de incidencia de hospitalizaciones asociadas a VRS por cada 100 nacimientos para cada uno de los tres períodos del estudio y las relaciones de tasa de incidencia (IRR) que comparan la temporada 2023-2024 con los períodos históricos se calcularon utilizando la estimación mediana imparcial y los IC del 95 %. La eficacia del nirsevimab contra las hospitalizaciones LRTI asociadas al VRS se calculó utilizando el método de detección de Farrington basado en el número de hospitalizaciones asociadas al VRS, el número de bebés inmunizados entre estas hospitalizaciones y el porcentaje de recién nacidos en la cohorte de nacimiento que fueron inmunizados. La eficacia de Nirsevimab se calculó como 1 menos las probabilidades de inmunización entre los bebés de VRS en comparación con la cobertura de inmunización en la cohorte de nacimiento, con ajuste por semana de nacimiento, ya que la cobertura de Nirsevimab varió según la semana.

En lo que respecta a los resultados, en las temporadas históricas se registraron un total de 763 lactantes menores de 6 meses hospitalizados por VRS mientras que en la temporada 2023-2024 hospitalizaron 83, pero solo 41 nacieron cuando se ofrecía el nirsevimab. De estos 41 lactantes, 21 fueron inmunizados con nirsevimab y 20 no.

Cabe mencionar que una de las tres maternidades no se incluyó en el análisis de efectividad principal dado que entre septiembre y diciembre de 2023, una de las tres maternidades tuvo la mitad del número de nacimientos de las otras dos, y no registró números semanales de administración de Nirsevimab.

En comparación con las temporadas históricas anteriores a la campaña COVID-19 y la temporada 2022-2023, la temporada 2023-2024 del VRS en el HCL registró un menor número total de hospitalizaciones asociadas al VRS entre los lactantes menores de seis meses de la cohorte de nacimiento del hospital. Durante la temporada 2023-2024 del VRS, 83 lactantes menores de seis

meses, nacidos en una de las maternidades del HCL, fueron hospitalizados con una IVRI asociada al VRS. Un total de 40 (48,2%) lactantes hospitalizados con una IVRI asociada al VRS en 2023-2024 nacieron entre el 18 de septiembre y el 31 de diciembre de 2023. En consecuencia, la tasa de incidencia de IVRI asociada al VRS para los lactantes nacidos durante este periodo fue de 1,65 por 100 nacimientos (IC 95%: 1,18, 2,25), que fue aproximadamente la mitad de la incidencia durante las temporadas pre-COVID-19 (TIR: 0,45 [IC 95%: 0,33, 0,62]) y la temporada 2023-2024 (TIR: 0,53 [IC 95%: 0,36, 0,77]). Por el contrario, los lactantes nacidos antes del inicio de la campaña de Nirsevimab en 2023 tuvieron una mayor incidencia de hospitalización en comparación con las temporadas históricas. La efectividad del nirsevimab frente a la hospitalización por VRS en las tres maternidades, resultó en un 75,6% (IC95%: 52,6-87,4%), con una cobertura global del 80,1%.

El estudio concluyó que la administración de nirsevimab proporciona una protección eficaz contra la infección por VRS en la población infantil.

5.2.2.2. Análisis

Se trata de un estudio retrospectivo observacional en el que el objetivo está claramente expresado: evaluar la eficacia de nirsevimab en la prevención de hospitalizaciones asociadas al VRS. Dado que se incluyeron todos los bebés nacidos en las maternidades del HCL y hospitalizados durante la temporada de RSV, la inclusión de pacientes fue consecutiva. Los datos fueron obtenidos a partir de una revisión retrospectiva de registros electrónicos, por lo que no se recogieron de manera prospectiva. En cuanto a los criterios de valoración, estos son adecuados para el objetivo del estudio, ya que se evalúan las hospitalizaciones por VRS. El periodo de seguimiento se realizó durante la temporada epidémica correspondiente por lo que es adecuado. No obstante, no se informa sobre pérdidas de seguimiento ni el cálculo del tamaño muestral. En cuanto al grupo de control, este es inadecuado y no se compararon grupos contemporáneos; el estudio compara la cohorte contemporánea 2023-2024 con otras temporadas históricas. Respecto al equilibrio entre grupos, no es adecuado ya que había diferencias de edad no ajustadas. Por último, los análisis estadísticos utilizados fueron apropiados ya que se usaron pruebas adecuadas como chi-cuadrado, Wilcoxon, y regresión de tasas de incidencia y análisis de sensibilidad. Según la herramienta MINORS, la puntuación total obtenida en la evaluación de la calidad metodológica es de 16 sobre 24 puntos.

Por todo lo expuesto, el nivel de este estudio es clasificado como 2- según el sistema de jerarquización SIGN, valorado como estudios de con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.

5.2.3. Alejandro C 2024

5.2.3.1. Resumen

Se trata de un estudio prospectivo, descriptivo y observacional cuyo objetivo principal fue evaluar el efecto del nirsevimab en la reducción de la incidencia de bronquiolitis grave por VRS que requirió ingreso en la UCIP. Para ello, se comparó el periodo previo a la introducción del nirsevimab (2010-2023) con el periodo posterior a su implementación (2023-2024). Como objetivo secundario, se analizó exclusivamente el periodo post-nirsevimab, comparando las características clínicas de los pacientes que habían recibido la inmunización con nirsevimab con aquellos que no la recibieron. El estudio se llevó a cabo en Barcelona en el Hospital Sant Joan de Déu, desde septiembre de 2010 hasta febrero de 2024. Se tuvo en cuenta el periodo de la pandemia COVID-19. No se establecieron criterios de exclusión.

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las variables continuas se presentaron como mediana y rango intercuartílico (RIC). Para comparar las variables categóricas, se empleó la prueba de chi-cuadrado (χ^2), mientras que las variables continuas fueron analizadas utilizando la prueba U de Mann-Whitney. El nivel de significación estadística se estableció en 0,05. Para comparar las distintas temporadas epidémicas, se analizó el número total de pacientes con bronquiolitis ingresados en la UCIP y su proporción por cada 100 admisiones en la UCIP en cada temporada.

En relación con el objetivo primario, se incluyeron un total de 1531 pacientes con diagnóstico de bronquiolitis grave ingresados en la UCIP. De estos, 1458 correspondieron a la temporada Pre-N, de los cuales el 6,6% habían sido inmunizados con palivizumab y 73 pacientes correspondieron a la temporada Post-N, de los cuales el 67% estaba inmunizado con nirsevimab. Respecto al objetivo secundario, se analizaron 52 pacientes de los cuales 35 recibieron profilaxis con nirsevimab y 17 no recibieron el fármaco.

En cuanto a los resultados del objetivo principal, en el período pre- nirsevimab, la carga de bronquiolitis fue de 9.0 ingresos por cada 100 ingresos en la UCIP (IC 95%: 8.6–9.5), mientras que en el período post-Nirsevimab descendió a 4.3 ingresos por cada 100 ingresos en la UCIP (IC 95%: 3.2–6.1) ($p < 0.001$). Además, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad al ingreso (51 vs. 80 días, $p < 0,001$), la duración de la estancia hospitalaria (11 vs. 8 días, $p < 0,001$), la etiología del VRS (67% vs. 59%, $p = 0,039$), la etiología del rinovirus (26% vs. 42%, $p = 0,002$) y la coinfección con otros virus (26% vs. 42%, $p = 0,018$).

Con respecto al objetivo secundario, la única diferencia estadísticamente significativa fue la reducción de la prevalencia del VRS, cuya prevalencia se redujo en los inmunizados con nirsevimab (76% vs. 43%; $p = 0.023$). Asimismo, se observó una tendencia a la disminución en la necesidad de ventilación asistida (41% vs. 32%; $p=0.534$), la duración del soporte ventilatorio (192 vs. 127 horas; $p=0.681$) y en la estancia hospitalaria (11 vs. 8 días; $p=0.194$). No obstante, estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Sin embargo, cabe resaltar que no se observaron diferencias significativas en las puntuaciones de gravedad de bronquiolitis ni en los días de estancia en la UCIP.

Se concluyó que el nirsevimab tiene un impacto importante en la reducción del número y la duración de las admisiones en la UCIP.

5.2.3.2. Análisis

Se trata de un estudio prospectivo, descriptivo y observacional en el que el objetivo está claramente definido, evaluar el efecto del nirsevimab en la reducción de los ingresos en UCIP. La inclusión de pacientes se realizó de forma consecutiva, incluyendo todos los pacientes con bronquiolitis grave admitidos en UCI desde 2010 hasta 2024. Los datos se recogieron de forma prospectiva, a través de un sistema de vigilancia activo desde 2010. Los criterios de valoración fueron adecuados al objetivo del estudio. La evaluación imparcial de los criterios de valoración se realizó de forma adecuada, así como el periodo de seguimiento. No se informa sobre las pérdidas durante el seguimiento, ni sobre el cálculo del tamaño muestral. La comparación se realizó entre distintas temporadas, por lo que los grupos no son contemporáneos. Aunque, las características basales de los grupos muestran diferencias significativas, estas son secundarias al impacto de la inmunización con nirsevimab. Los análisis estadísticos fueron apropiados. Según la herramienta MINORS, la puntuación total obtenida en la evaluación de la calidad metodológica es de 17 sobre 24 puntos.

Por todo lo expuesto, el nivel de este estudio es clasificado como 2- según el sistema de jerarquización SIGN, valorado como estudios de con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.

5.2.4. Rodríguez R 2024

5.2.4.1. Resumen

Nos encontramos ante un estudio observacional analítico de casos y controles cuyo objetivo fue evaluar el impacto de la implementación del nirsevimab sobre los ingresos VRS en lactantes menores de 6 meses comparando la temporada 2023-2024 con las 7 temporadas anteriores desde 2015. Se llevó a cabo en el Hospital Gregorio Marañón desde el 1 de septiembre de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2023. Cabe resaltar que se excluyeron las epidemias coincidentes con la pandemia

COVID 19 dado que las características clínicas y epidemiológicas de estas dos temporadas fueron diferentes.

Por un lado, encontramos un grupo comparación donde se incluyen niños menores de 6 meses durante las temporadas de 2015–2016, 2017-2018, 2019–2020, 2022–2023, referenciado como grupo T1. Por otro lado, el grupo intervención incluye a niños menores de 6 meses durante la temporada de 2023-2024 (T2), formando dos grupos similares, casos si ingresaron por bronquiolitis catalogada como VRS positivo, y controles si ingresaron por bronquiolitis VRS negativo. En ambos grupos, se valoró si el lactante había recibido una dosis de nirsevimab.

Para valorar el impacto de la implementación de nirsevimab se realizaron dos aproximaciones:

1. Se calculó la reducción del porcentaje de ingreso de bronquiolitis VRS (RPI) comparando T2 con T1 en menores de 6 meses utilizando como denominador el total de ingresos de lactantes de la misma edad por cualquier causa.
2. En T2, se utilizó un diseño de casos y controles mediante el “test doble negativo” y la efectividad se calculó como $(1 - OR) \times 100\%$.

En los resultados se observó que en T1 hubo un total de 1195 ingresados menores de 6 meses por cualquier causa, de los cuales 574 fueron por bronquiolitis VRS, es decir 574/1195 (48%). Por otra parte, en T2, de 138 ingresos en menores de 6 meses por cualquier causa, 21 fueron por bronquiolitis VRS, es decir, 21/138 (15,2%). En el grupo de casos, se ingresaron 21 niños por bronquiolitis VRS positivo de los cuales 6 sí recibieron nirsevimab (28%) y 15 no. En el grupo de controles hubo 11 ingresos por bronquiolitis VRS negativa de los cuales 8 niños sí recibieron nirsevimab (72%) y 3 no.

En base a estos datos, se calculó la efectividad del nirsevimab frente a la hospitalización por VRS, resultando en un 85% (IC95%: 32-97%). Además, se observó que en T2 los lactantes ingresados por bronquiolitis por VRS la edad fue mayor [7,2 (2-12) meses] que en T1 [3 (1,5-7) meses] con un p valor < 0,01.

En cuanto a las características clínicas y epidemiológicas de los ingresos en ambos intervalos, no se hallaron diferencias en relación con estancia media, necesidad de oxigenoterapia de alto flujo ni ingreso en UCIP.

Se concluyó que la implantación del nirsevimab es una estrategia eficaz para la prevención de la hospitalización por VRS en los lactantes menores de 6 meses.

5.2.4.2. Análisis

Se trata de un estudio retrospectivo de casos y controles en el que el objetivo está claramente definido, centrado en evaluar la eficacia de nirsevimab para prevenir hospitalizaciones por VRS. La inclusión de los pacientes se realizó de forma consecutiva según los criterios de elegibilidad y los datos se recogieron tanto de forma prospectiva como retrospectiva. Los criterios de valoración fueron adecuados, incluyendo tanto hospitalizaciones como otros indicadores de mayor gravedad (ingreso en UCIP, necesidad de soporte ventilatorio y estancia media). La evaluación de los desenlaces fue adecuada, basándose en eventos clínicos y confirmación del VRS mediante PCR en ambos grupos. El periodo de seguimiento abarcó los meses de septiembre a diciembre, no incluyendo todos los meses de mayor incidencia del VRS. No se indican las posibles pérdidas durante el estudio ni el cálculo del tamaño muestral. Los grupos no fueron contemporáneos dado que éstos pertenecen a diferentes momentos en el tiempo (años distintos). Las características basales fueron equivalentes entre grupos, y los análisis estadísticos fueron apropiados y realiza análisis de sensibilidad. Por tanto, la puntuación total obtenida según la herramienta MINORS es de 17 sobre 24 puntos.

Por todo lo expuesto, el nivel de este estudio es clasificado como 2+ según el sistema de jerarquización Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), valorado como estudios de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.

5.2.5. Lefferts B 2024

5.2.5.1. Resumen

El presente estudio observacional analítico es un casos y controles con diseño de prueba negativa cuyo objetivo fue valorar la eficacia del nirsevimab entre los niños Indígenas americanos y nativos de Alaska (AI/AN) en su primera y segunda temporada de VRS. El estudio se realizó en la región delta del Yukón y Kuskokwim desde el 23 de octubre de 2023 hasta el 30 de junio de 2024.

En el momento de formar los grupos, se apoyaron en una serie de criterios de inclusión y exclusión. Los niños elegibles eran aquellos menores de 20 meses o nacidos después del 1 de octubre de 2023, que vivieran en el área de servicio de Yukón y Kuskokwim que fuesen atendidos bien de manera ambulatoria u hospitalización con un diagnóstico de IRA y una prueba de ARN del VRS recogida entre 10 días antes y 3 días después del alta. Se excluyeron aquellas visitas si el niño había recibido nirsevimab <7 días antes, o había recibido más de 1 dosis de nirsevimab o 1 dosis de palivizumab; si la madre había recibido la vacuna contra el VRS durante el embarazo; si el resultado de la prueba del VRS había sido negativo; o si no podían recibir nirsevimab.

Los niños fueron estratificados por su temporada de VRS según su edad al 1 de octubre de 2023, primera temporada aquellos niños menores de 8 meses o nacidos después del 1 de octubre y segunda temporada los niños de 8 a 19 meses. En este caso prestaremos atención únicamente a los datos obtenidos de los niños en su primera temporada.

Se estableció un grupo de casos compuesto por 20 lactantes menores de 8 meses que fueron hospitalizados por bronquiolitis con VRS confirmada y se seleccionó un grupo control de 29 lactantes de la misma franja de edad que fueron hospitalizados con una prueba VRS negativa.

Respecto al análisis estadístico, se calcularon las razones de probabilidades OR y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) mediante análisis de regresión logística multivariable, comparando la recepción de nirsevimab entre los pacientes casos y controles. Los modelos de regresión fueron ajustados por edad, sexo, mes del año, tipo de comunidad de residencia y presencia de una o más condiciones subyacentes de alto riesgo. La efectividad se calculó como $(1 - \text{razón de probabilidades ajustada}) \times 100\%$. De igual modo, se realizaron análisis de sensibilidad excluyendo casos y controles en los que se detectó SARS-CoV-2 o influenza.

En cuanto al resultado primario, 3 de los 20 casos y 19 de los 29 controles recibieron el nirsevimab. La efectividad ajustada del nirsevimab para prevenir la hospitalización por bronquiolitis asociada al VRS en la primera temporada fue del 89 % (IC 95 %: 32-98).

Se concluyó que esta evaluación documenta la efectividad de nirsevimab en una población AI/AN, conocida por tener un mayor riesgo de sufrir enfermedad grave por RSV. Estas estimaciones en condiciones reales respaldan las recomendaciones actuales para el uso de nirsevimab en la prevención de RSV grave en lactantes durante su primera temporada.

2.5.5.2 Análisis

Se trata de un estudio de casos y controles en el que el objetivo está claramente definido, centrado en evaluar la eficacia de nirsevimab para prevenir hospitalizaciones por VRS. La inclusión de los pacientes se realizó de forma consecutiva cumpliendo los criterios de elegibilidad expuestos y los datos se recogieron de una base de datos ya registrados por lo que no se considera de forma prospectiva. Los criterios de valoración fueron adecuados, incluyendo tanto las hospitalizaciones por VRS como la asistencia a urgencias y a centros de atención primaria. La evaluación del criterio de valoración del estudio fue imparcial, basándose en eventos clínicos y confirmación del VRS mediante PCR en ambos grupos. El periodo de seguimiento fue adecuado dado que abarcó los meses de octubre a junio. Las pérdidas, si las hubo, no se reportaron ni tampoco el cálculo del tamaño muestral. Los

grupos fueron contemporáneos, con un grupo control adecuado y las características basales entre grupos difirieron en algunos aspectos como la edad o comunidad, a pesar de que se ajusta en el análisis. Los análisis estadísticos fueron apropiados con regresión logística multivariable, análisis de sensibilidad y ajustados por múltiples variables. Por todo ello la puntuación total obtenida según la herramienta MINORS es de 18 sobre 24 puntos.

Por todo lo expuesto, el nivel de este estudio es clasificado como 2+ según el sistema de jerarquización SIGN, valorado como estudios de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.

5.2.6. Assad Z 2024

5.2.6.1. Resumen

Se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico, de casos y controles cuyo objetivo principal fue evaluar la efectividad del nirsevimab en la prevención de la hospitalización por bronquiolitis asociada al VRS en lactantes menores de 12 meses. Además, se analizó la eficacia del anticuerpo monoclonal en la prevención de formas graves de la enfermedad, ingreso en la UCIP, soporte ventilatorio y en lactantes con al menos un factor de riesgo: parto pretérmino (edad gestacional ≤ 35 semanas), enfermedad pulmonar crónica del prematuro, cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa o edad cronológica menor de 6 meses. El estudio se llevó a cabo en 6 hospitales terciarios de Francia entre el 15 de octubre y el 10 de diciembre de 2023.

Los criterios de exclusión fueron: negativa a participar por parte de los padres, administración de palivizumab y vacunación materna contra el VRS.

Para calcular el tamaño muestral, se estimó una cobertura del 15% entre los lactantes menores de 12 meses y se planteó como hipótesis que la probabilidad de haber recibido nirsevimab en el grupo hospitalizado debía ser un 50% menor que en el grupo control. Para el cálculo se asumió un nivel de significación bilateral de 0,05 y una potencia de estudio de 0,9. La efectividad se estimó con el uso de un modelo de regresión logística condicional multivariado y se calculó como: $100\% \times (1 - \text{OR ajustado})$. Este modelo final tuvo en cuenta factores como edad, sexo, peso al nacer y la presencia de condiciones de riesgo para bronquiolitis grave, con el objetivo de minimizar sesgos. Para garantizar la solidez de los resultados, se realizaron diez análisis de sensibilidad.

Se estableció un grupo de casos compuesto por 690 lactantes que fueron hospitalizados por bronquiolitis con VRS confirmada mediante PCR y se seleccionó un grupo control de 345 lactantes que acudieron a los mismos hospitales por otras razones no relacionadas con infecciones respiratorias. Los

casos y controles fueron emparejados en una proporción 2:1, según la edad, fecha natural de visita al hospital y el centro participante.

En cuanto a las características de los participantes, la mediana de edad fue de 3,1 meses (rango intercuartílico: 1,8-5,3) en el grupo de casos y de 3,4 meses (rango intercuartílico: 1,6-5,6) en el grupo control. Al menos un factor de riesgo para bronquiolitis grave estuvo presente en el 5,6% de los casos (37 de 660 pacientes) y en el 6,3% de los controles (20 de 315 pacientes)

En cuanto al resultado primario, 60 de los 690 casos y 97 de los 345 controles recibieron nirsevimab. La efectividad ajustada del nirsevimab para prevenir la hospitalización por bronquiolitis asociada al VRS fue del 83,0 % (IC 95 %: 73,4-89,2).

En los casos más graves, la efectividad del tratamiento para prevenir el ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) fue del 69,6 % (IC 95 %: 42,9-83,8) y el soporte ventilatorio fue del 67,2 % (IC del 95 %, 38,6 a 82,5). Por otro lado, en lactantes con al menos un factor de riesgo de bronquiolitis, la efectividad del nirsevimab se estimó en 64,8 % (IC 95 %: -17,2 a 89,4), aunque esta estimación estuvo limitada por el reducido número de pacientes en este subgrupo.

Se concluyó que, en el mundo real, el nirsevimab es efectivo para reducir el riesgo de hospitalizaciones asociada a bronquiolitis por VRS.

5.2.6.2. Análisis

Se trata de un estudio prospectivo de casos y controles en el que el objetivo está claramente definido, centrado en evaluar la eficacia de nirsevimab para prevenir hospitalizaciones por VRS. La inclusión de los pacientes se realizó de forma consecutiva y los datos se recogieron de forma prospectiva. Los criterios de valoración fueron adecuados, incluyendo tanto hospitalizaciones como otros indicadores de mayor gravedad (ingreso en UCIP, soporte ventilatorio y factores de riesgo). En cuanto a la evaluación imparcial de los criterios de valoración, cabe señalar que no se realizó prueba de PCR para detectar el VRS en el grupo control. No obstante, este posible sesgo fue explorado mediante un análisis de sensibilidad, que no mostró diferencias en los resultados. El periodo de seguimiento fue adecuado. Las pérdidas fueron mínimas (<2 %) y se realizó un cálculo adecuado del tamaño muestral. Los grupos fueron contemporáneos, siendo estudiados en paralelo durante la misma temporada epidémica. Las características basales fueron equivalentes entre grupos, y los análisis estadísticos fueron apropiados. Es por todo esto que la puntuación total obtenida según la herramienta MINORS es de 23 sobre 24 puntos.

Por todo lo expuesto, el nivel de este estudio es clasificado como 2+ según el sistema de jerarquización SIGN, valorado como estudio de casos y controles bien realizado con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.

5.2.7. Coma E 2024

5.2.7.1. Resumen

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo. Se analizaron varios resultados: infección por VRS, bronquiolitis atendida en atención primaria, neumonía vírica diagnosticada en atención primaria, visitas al servicio de urgencias del hospital por bronquiolitis, ingreso hospitalario por VRS e ingreso en UCIP por enfermedad relacionada con VRS. El estudio se llevó a cabo en la comunidad autónoma de Cataluña entre el 1 de octubre de 2023 y el 31 de enero de 2024.

Se incluyeron a todos los lactantes nacidos en Cataluña entre abril y septiembre de 2023 que cumplían los criterios de elegibilidad para la inmunización con nirsevimab. Se excluyeron a los que no disponían de un número de identificación sanitario válido, los que fallecieron o se trasladaron fuera de Cataluña antes del inicio de la campaña de vacunación con el nirsevimab.

Para los análisis descriptivos, las variables continuas se presentaron como mediana, mientras que las variables categóricas se expresaron en porcentajes. Se empleó diferencia de medias estandarizada (DME) para evaluar posibles factores de confusión, considerando un valor $>0,1$ como indicativo de desequilibrio, lo que se ajustó mediante análisis multivariante. Para calcular las curvas de incidencia de cada resultado se utilizó el estimador de Kaplan-Meier y se ajustaron modelos de regresión de Cox utilizando una escala de tiempo calendario para estimar los HR y sus IC del 95%. La efectividad se calculó como: $100\% \times (1 - \text{HR ajustado})$

Se establecieron dos cohortes para el estudio: una cohorte inmunizada, conformada por 23,127 lactantes que recibieron una dosis de nirsevimab durante el período de estudio, y una cohorte control, integrada por 3,398 lactantes que no recibieron ninguna dosis de nirsevimab.

En relación con las características de los participantes, la proporción de varones fue similar en ambos grupos, representando el 51,5% en el grupo inmunizado y el 51,2% en el no inmunizado. La mediana de edad al inicio del estudio fue de 88 días en el grupo inmunizado y de 106 días en el grupo no inmunizado. Con respecto a la nacionalidad, en el grupo inmunizado un 87,1% eran de origen español y un 82,2% en el grupo no inmunizada. Asimismo, se observó que un 23,4% de los lactantes inmunizados y un 25,8% de los no inmunizados residían en zonas rurales. Adicionalmente, se evaluó el nivel socioeconómico, cuya mediana fue de 43,9 en los lactantes inmunizados y de 45,2 en los no

inmunizados. Dado que la diferencia en edad y nacionalidad superó el umbral de desequilibrio (SMD > 0,1), se aplicó un ajuste estadístico para evitar posibles sesgos en el análisis.

Se concluyó que la efectividad del nirsevimab para la prevención de infección por VRS fue del 68,9% (IC del 95%: 51,7% a 80%), del 48,1% (IC del 95%: 42,4% a 53,3%) frente a la bronquiolitis atendida en atención primaria, del 60,7 (IC del 95%: 24,2% a 79,9%) frente a neumonía vírica diagnosticada en atención primaria y del 55,4% ((IC del 95%: 48.4% a 61,5%) en visitas al servicio de urgencias del hospital por bronquiolitis. Respecto a las formas más graves, el nirsevimab mostró una efectividad del 87,6% (IC del 95%: 82,1% a 91,4%) frente al ingreso hospitalario y del 90,1% (IC del 95%: 76,3% a 95,9%) frente al ingreso en la UCIP.

Se concluyó que el nirsevimab es eficaz en la protección de los lactantes contra una amplia gama de resultados asociados con la infección por VRS.

5.2.7.2. Análisis

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo en el que el objetivo está claramente definido. La inclusión de los pacientes se realizó de forma consecutiva, incorporando a los individuos que cumplieron con los criterios de elegibilidad, tanto de inclusión como de exclusión. Los datos fueron obtenidos de manera retrospectiva. Los criterios de valoración fueron adecuados al objetivo del estudio, e incluyeron bronquiolitis atendida en atención primaria, neumonía vírica diagnosticada en atención primaria, visitas al servicio de urgencias del hospital por bronquiolitis, y los ingresos hospitalarios y en la UCIP por VRS. La evaluación de los resultados fue apropiada. El periodo de seguimiento se limitó a tres meses, y las pérdidas fueron inferiores al 5%. Sin embargo, no se proporciona información sobre el cálculo del tamaño muestral. Los grupos estudiados fueron contemporáneos, ya que se analizaron en paralelo durante la misma temporada epidémica. Las características basales de los grupos fueron equivalentes, y los análisis estadísticos realizados fueron adecuados. En base a estos ítems, la puntuación total obtenida según la herramienta MINORS es de 20 sobre 24 puntos.

Por todo lo expuesto, el nivel de este estudio es clasificado como 2+ según el sistema de jerarquización SIGN, valorado como estudio de cohortes bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.

5.2.8. Barbas J 2024

5.2.8.1. Resumen

Se trata de un estudio de cohortes prospectivo y dinámico cuyo objetivo fue estimar la efectividad de nirsevimab y su variación en el tiempo en la prevención de la hospitalización y el uso de cuidados intensivos por VRS. El estudio se realizó en la Región de Madrid (RM), en el período comprendido entre el 1 de octubre de 2023 hasta el 29 de febrero de 2024.

Se incluyeron a todos los lactantes nacidos en la RM entre el 1 de abril y 31 de diciembre de 2023 que cumplían los criterios de elegibilidad para la inmunización con nirsevimab. Se excluyeron aquellos niños que recibieron palivizumab o vacunación para la prevención primaria de la infección por VRS en la madre, los fallecimientos, cambios de residencia fuera de la RM y pérdidas, mortinatos o abortos, padres no residentes en la región, población transitoria, duplicados y registros no correspondientes a individuos por errores de registro.

Para el ajuste según las tendencias temporales y espaciales durante la temporada de infección por VSR, se emplearon las siguientes variables: incidencia acumulada de sospecha de infección por VSR en la población de 0 a 5 años en la sección censal de residencia y, como fecha del calendario, la semana epidemiológica de inicio del seguimiento.

Para los análisis descriptivos, se contemplaron las siguientes variables de control e interacción: sexo y edad en meses, con variación según el tiempo de seguimiento en la fecha de inicio del seguimiento, en el momento de la inmunización y en el momento del evento o censura; edad gestacional en el momento del parto; tipo de gestación; presencia de comorbilidades; y la renta neta media por persona en 2021 de la sección censal de residencia. Se aplicó la prueba de ji cuadrado, la prueba exacta de Fisher o la prueba de la t, dependiendo de si la variable era categórica o continua. La prueba de log-rank se utilizó para evaluar las diferencias en la función de supervivencia en las distintas categorías de variables, y la prueba de tendencia de la función de supervivencia se utilizó para evaluar si las diferencias mostraban una tendencia. En todos los análisis de asociación se utilizó un nivel de significación de 0,05.

Para el análisis estadístico, la efectividad de la inmunización con nirsevimab se midió mediante un análisis de supervivencia con respecto a los diferentes eventos del estudio (cualquier evento debido a la infección por VRS: urgencias hospitalarias, ingresos hospitalarios y en la UCIP, y consultas de atención primaria). La efectividad ajustada de nirsevimab se evaluó mediante regresión multivariable de Cox, con ajustes para las seis variables de control indicadas previamente. Para las mediciones de la efectividad bruta (análisis univariable) y la efectividad ajustada (en presencia de factores de confusión

e interacciones), se utilizó un modelo de riesgos proporcionales para el proceso de conteo. La estimación de la efectividad ajustada se calculó utilizando la fórmula $(1 - HR) \times 100$. El número necesario a tratar (NNT) para prevenir un resultado se calculó mediante el cociente de riesgo y la probabilidad de supervivencia en el grupo no tratado en el momento del análisis. Como análisis de sensibilidad, se calcula el valor E para los diferentes resultados de efectividad en cada uno de los eventos. Además cabe remarcar que el cálculo de efectividad se realizó para eventos confirmados (hospitalizaciones e ingresos en UCIP) únicamente por PCR o aislamiento, eliminando los diagnosticados por test de antígenos.

A pesar de que la población de estudio inicial incluyó a 37.067 lactantes, finalmente en el análisis de efectividad participaron 33.859 lactantes, debido a la disponibilidad de todos los valores de las variables de estudio y control. Se establecieron dos cohortes para el estudio: una cohorte inmunizada, conformada por 29,684 lactantes que recibieron una dosis de nirsevimab durante el período de estudio, y una cohorte control formada por 7,383 lactantes que no recibieron nirsevimab. En el grupo inmunizado, 132 lactantes fueron hospitalizados por VRS y 24 lactantes requirieron ingreso en UCI. En el grupo no inmunizado, se hospitalizaron 373 lactantes y 57 más requirieron cuidados intensivos.

En base a los datos, podemos observar que, durante los 5 meses de seguimiento, la tasa bruta de hospitalización fue de 124,42 casos/100.000 personas-mes en los lactantes inmunizados y de 863,58 en los no inmunizados, con una razón de tasas de incidencia (TTI) de 0,14 (IC 95%: 0,12 a 0,18); la tasa bruta de ingreso en cuidados intensivos en los lactantes inmunizados fue de 22,49 y en los no inmunizados de 131,97, siendo la TTI de 0,17 (IC 95%: 0,10 a 0,28). Dado que la inmunización era una variable que cambia durante el seguimiento, se utilizó la regresión simple de Cox para estimar la eficacia bruta.

Se concluyó que la efectividad del nirsevimab para evitar hospitalizaciones por VRS fue del 93,6% (IC del 95%: 89,7 a 96,1) a los 30 días y del 87,6% (IC del 95%: 67,7 a 95,3) a los 150 días. El análisis de la eficacia ajustada de nirsevimab para evitar ingresos hospitalarios por infección confirmada por VRS según la dosis fue del 86,1% (IC del 95%: 50,3 a 96,1) a los 150 días de seguimiento para la población que recibió una dosis de 50 mg y del 85,2% (IC del 95%: 38,8 a 96,4) para la población que recibió una dosis de 100 mg. Los NNTs para evitar un ingreso hospitalario adicional fueron de 314,19 a los 30 días de seguimiento (IC del 95%: 306,22 a 327,99), 45,29 a los 60 días (IC del 95%: 44,36 a 46,59), 26,31 a los 90 días (IC del 95%: 25,49 a 27,61), 24,56 a los 120 días (IC del 95%: 23,22 a 27,61) y 24,30 a los 150 días (IC del 95%: 22,31 a 31,61). El número estimado de ingresos hospitalarios evitados durante el seguimiento fue de 1.716,1 (IC 95%: 1.054,4 a 2.797,4). De igual modo, la efectividad para prevenir

los cuidados intensivos por infección confirmada por VRS fue del 94,4% (IC 95%: 87,3 a 97,5) a los 30 días y del 90,7% (IC 95%: -3,6 a 99,2) a los 120 días.

Por tanto, estos datos confirman que el nirsevimab es una terapia eficaz para la prevención tanto de hospitalizaciones como de ingreso en UCIP en lactantes.

5.2.8.2. Análisis

Se trata de un estudio de cohortes prospectivo con un objetivo claramente definido, evaluar la efectividad de nirsevimab frente al VRS en una cohorte poblacional. La inclusión de los pacientes se realizó de forma consecutiva, incorporando a los individuos que cumplieron con los criterios de elegibilidad, tanto de inclusión como de exclusión. Los datos fueron obtenidos de manera prospectiva. Los criterios de valoración fueron adecuados al objetivo del estudio e incluyeron los datos de hospitalización por VRS, los ingresos en UCI, las visitas a atención primaria y a urgencias basadas en el diagnóstico clínico y de pruebas complementarias (PCR, antígeno). La evaluación de los resultados fue imparcial y apropiada con el objetivo de estudio. El período de seguimiento se extendió desde octubre hasta febrero, y las pérdidas fueron mayores al 5%, la mayoría de las cuales fueron causa de la falta de disponibilidad de todos los valores tanto para el estudio como para las variables de control. No se proporciona información sobre el cálculo del tamaño muestral. Los grupos estudiados fueron contemporáneos, ya que se analizaron en paralelo durante el mismo periodo y el grupo control está bien definido. Las características basales de los grupos fueron equivalentes, y los análisis estadísticos realizados fueron adecuados ya que se menciona que se emplearon modelos ajustados por múltiples covariables y factores de confusión. En base a estos ítems, la puntuación total obtenida según la herramienta MINORS es de 21 sobre 24 puntos.

Por todo lo expuesto, el nivel de este estudio es clasificado como 2+ según el sistema de jerarquización SIGN, valorado como estudio de cohortes bien realizado con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.

5.2.9. Riccò M 2024

5.2.9.1. Resumen

Se trata de un metaanálisis cuyo objetivo fue evaluar la efectividad del nirsevimab en la prevención de hospitalizaciones por infecciones del tracto respiratorio inferior (IVRI) asociadas al VRS en niños menores de 2 años. Se realizaron búsquedas en PubMed, Embase y Scopus desde los primeros registros disponibles hasta el 1 de mayo de 2024. También, se realizaron búsquedas en los sitios web oficiales de las autoridades sanitarias nacionales de los países de Estados Unidos, Canadá y la UE. La

revisión de los artículos fue realizada de manera independiente por dos investigadores. En caso de desacuerdo, se procedía a una discusión conjunta, y cuando no se alcanzaba un consenso, el investigador principal intervenía como tercer evaluador.

Se incluyeron cinco ensayos clínicos, siete informes del mundo real y un informe oficial de las autoridades sanitarias. Para el análisis cuantitativo, se eliminaron los casos de series duplicadas, lo que resultó en la inclusión final de 19 estudios. La muestra final consistió en 45,238 lactantes, de los cuales 43,294 fueron seguidos durante la primera temporada (de los cuales 33,884 recibieron inmunización con nirsevimab y 9,365 no) y 1,944 lactantes durante la segunda temporada.

En cuanto a los resultados del metaanálisis, la prevalencia agrupada de hospitalizaciones por IVRI asociadas al VRS fue igual al 0,42% (IC del 95%: 0,26 a 0,68) entre los lactantes tratados con nirsevimab, en comparación con el 4,25% (IC del 95%: 2,42 a 7,38), entre los sujetos no inmunizados. Además, se identificó un aumento de la ocurrencia de hospitalización debido a los LRTI asociados al VRS para los bebés muestreados de estudios con un período de observación de 150 días o más (RR 2,170, IC del 95 % 1,860 a 2,532). Finalmente, se documentó una eficacia inmunizante agrupada del 88,40% (intervalo de confianza del 95% [IC del 95%]: 84,70 a 91,21) en la aparición de ingresos hospitalarios por VRS, con heterogeneidad moderada (I² 24,3%, IC del 95%: 0,0 a 56,6) con diferencias sustanciales entre los ECA (81,0%, IC del 95%: 71,5 a 87,3) y los estudios observacionales del mundo real (90,5%, IC del 95%: 87,1 a 92,9; prueba de chi-cuadrado 7,20, valor de p = 0,007).

Se concluyó que la administración de nirsevimab es bastante eficaz para prevenir las hospitalizaciones por enfermedades del tracto respiratorio inferior.

5.2.9.2. Análisis

En este metaanálisis, el riesgo de sesgo (ROB) fue evaluado por medio de la herramienta ROB de la Oficina de Evaluación y Traducción Sanitarias (OHAT) del Programa Nacional de Toxicología (NTP). La OHAT ROB proporciona una calificación de escala de 4 puntos (☹☹: definitivamente alto; ☹: probablemente alto; ☺: probablemente bajo; ☺☺: definitivamente bajo) en las siguientes fuentes potenciales de sesgo: selección de participantes (D1), factores de confusión (D2), desgaste/exclusión (D3), detección (D4) e informes selectivos (D5), así como otras fuentes de sesgo (D6). En las **figuras 2 y 3** se observan los análisis del riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

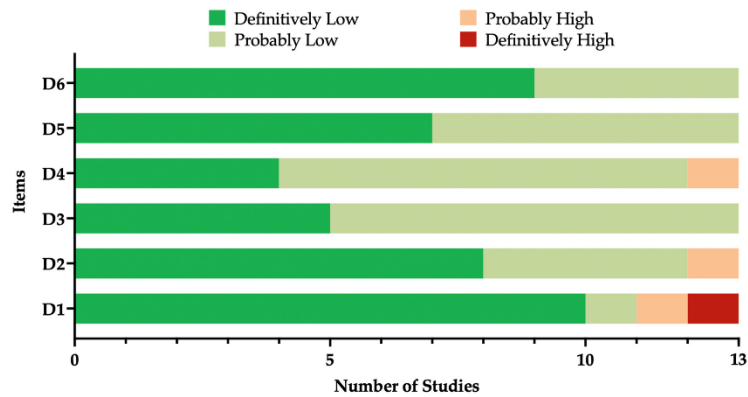


Figura 2. Resumen de ROB del metaanálisis de Ricco M para estudios observacionales. Los análisis se realizaron de acuerdo con el OHAT del NTP y las respectivas herramientas de ROB, incluidos todos los estudios recuperados (n = 13).

Study	D1	D2	D3	D4	D5	D6
Griffin et al. 2020 [78]	⊙ ⊙	⊙	⊙ ⊙	⊙	⊙	⊙ ⊙
Hammit et al. 2022 [80]	⊙ ⊙	⊙	⊙ ⊙	⊙	⊙	⊙
Drysdale et al. 2023 [81]	⊙ ⊙	⊙ ⊙	⊙	⊙	⊙ ⊙	⊙ ⊙
Simoes et al. 2023 [79]	⊙ ⊙	⊙	⊙ ⊙	⊙	⊙	⊙ ⊙
López-Lacort et al. 2024 [84]	⊙ ⊙	⊙ ⊙	⊙	⊙ ⊙	⊙ ⊙	⊙ ⊙
Ernst et al. 2024 [83]	⊙ ⊙	⊙ ⊙	⊙	⊙ ⊙	⊙ ⊙	⊙ ⊙
NIRSEGAL Study Group 2024 [86]	⊙	⊙	⊙ ⊙	⊙	⊙ ⊙	⊙
Dagan et al. 2024 [82]	⊙ ⊙	⊙	⊙ ⊙	⊙	⊙	⊙ ⊙
Consolati et al. 2024 [88]	⊙ ⊙	⊙ ⊙	⊙	⊙	⊙ ⊙	⊙ ⊙
Moline et al. 2024 [61]	⊙	⊙ ⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Paireau et al. 2024 [87]	⊙ ⊙	⊙ ⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Ares-Gómez et al. 2024 [59]	⊙ ⊙	⊙ ⊙	⊙	⊙ ⊙	⊙ ⊙	⊙ ⊙
Ezpeleta et al. 2024 [85]	⊙ ⊙	⊙ ⊙	⊙	⊙ ⊙	⊙ ⊙	⊙ ⊙

Figura 3. Informes detallados de ROB para estudios observacionales. Los análisis se realizaron de acuerdo con el OHAT del NTP y la respectiva herramienta de ROB.

Casi la totalidad de estudios se caracterizaron por una alta calidad y un bajo riesgo de sesgo. La notable excepción está representada por el informe de Paireau et al. Otra excepción parcial se encuentra en los informes sobre el grupo de estudio NIRSEGAL procedentes de las autoridades sanitarias locales, ya que no se proporcionó el número total de ingresos hospitalarios debido a LRTI asociados al VRS en niños no tratados.

5.3. Resultados principales metaanálisis

En este estudio se efectuaron dos análisis, por un lado, se evaluó la reducción en la tasa de hospitalización por bronquiolitis asociada a VRS tras la inmunización pasiva con nirsevimab y por otro, se analizó la disminución de los ingresos en UCIP tras su administración.

5.3.1. Hospitalizaciones

Para analizar las estimaciones de la prevalencia de hospitalizaciones se incluyeron 24 estudios, de los cuales 5 eran ensayos clínicos y 19 informes del mundo real. En la **figura 4** se puede observar el OR de cada estudio junto a su intervalo de confianza y el peso de cada uno.

#	Study name / Subgroup name	Odds Ratio	CI Lower limit	CI Upper limit	Weight	Q	p _e	I ²	T ²	T	PI Lower limit	PI Upper limit
1	Griffin 2020	0,19	0,08	0,44	24,52%							
2	Drysdale 2023	0,18	0,09	0,34	36,18%							
3	Simoes 2023	0,11	0,03	0,40	11,72%							
4	Dagan 2024	0,37	0,13	1,07	15,96%							
5	Dagan 2024	0,12	0,03	0,44	11,62%							
6	EC	0,19	0,11	0,30	48,26%	5,81	0,214	31,15%	0,04	0,20	0,09	0,39
7	Lopez (a)2024	0,14	0,03	0,70	3,00%							
8	Lopez (b)2024	0,05	0,01	0,22	3,30%							
9	Lopez (c)2024	0,09	0,01	1,41	1,22%							
10	Lopez (d)2024	0,08	0,02	0,29	3,91%							
11	Lopez (e)2024	0,18	0,03	1,08	2,54%							
12	Lopez (f)2024	0,04	0,01	0,23	2,89%							
13	Lopez (g)2024	0,07	0,03	0,15	7,14%							
14	Lopez (h)2024	0,05	0,02	0,09	7,63%							
15	Lopez (i)2024	0,13	0,01	2,50	1,09%							
16	Ernst 2024	0,08	0,05	0,14	8,89%							
17	Consolati 2024	0,01	0,00	0,24	1,19%							
18	Moline 2024	0,06	0,03	0,15	6,33%							
19	Ares 2024	0,17	0,09	0,31	8,10%							
20	Ezpleta 2024	0,08	0,03	0,22	5,45%							
21	Coma 2024	0,10	0,07	0,14	10,00%							
22	Assad 2024	0,24	0,17	0,35	10,00%							
23	Lefferts 2024	0,09	0,02	0,41	3,49%							
24	Rodríguez 2024	0,15	0,03	0,82	2,95%							
25	Barbas 2024	0,08	0,07	0,10	10,88%							
26	ORB	0,09	0,07	0,12	51,74%	122,34	0,000	85,29%	0,24	0,49	0,03	0,27
27	Combined effect size	0,13	0,06	0,27		153,75	0,000	85,04%	0,26	0,51	0,04	0,43

Table with studies and subgroups

Figura 4. Estudios incluidos en el metaanálisis.

Se utilizó el modelo de efectos aleatorios para agrupar los datos, pues la heterogeneidad determinada por el parámetro Q fue inferior a 0.1 (Qp= 0.000). Asimismo, presenta una I2 de 85.04%, lo que indica un nivel alto de variabilidad entre los estudios incluidos. La principal fuente de esta heterogeneidad proviene de los estudios del mundo real, donde el I2 alcanzó el 85.29%, en contraste con un I2 de 31.15% observado en los ensayos clínicos. Este modelo presenta una menor potencia estadística en comparación con el modelo de efectos fijos, lo que se traduce en intervalos de confianza más amplios.

Además, al no ponderar únicamente en función del tamaño muestral, estos modelos pueden otorgar excesiva importancia a estudios de pequeño tamaño.

El metaanálisis presentó OR=0.13 con un intervalo de confianza que no incluye el 1 y una $p < 0.05$ por lo que es estadísticamente significativo. Se observan diferencias sustanciales entre los ensayos clínicos OR= 0.19 y los informes del mundo real OR= 0.10.

Hospitalización tras inmunización con nirsevimab
Modelo de efectos aleatorios
Q= 153.75 Qp= 0.000
I ² = 85.04%
OR= 0.13 IC 95%= (0.06-0.27)
P two tailed <0.05

Tabla 5. Resultado primario del metaanálisis.

Los resultados se exponen mediante el forest plot (véase **figura 5**), que constituye una representación gráfica de los resultados obtenidos en el metaanálisis. En el eje de ordenadas, se enumeran los estudios incluidos y en el eje de abscisas se muestra, para cada estudio, el odds ratio (OR) representado por un círculo y su correspondiente intervalo de confianza al 95% (IC 95%), indicado mediante una línea horizontal. El tamaño del círculo refleja el peso de cada estudio dentro del metaanálisis.

Por otro lado, la línea vertical situada en el centro del gráfico marca el límite de no significación. Aquellos estudios cuyos intervalos de confianza cruzan esta línea no presentan diferencias estadísticamente significativas. En este caso, todos los estudios incluidos en el análisis, con excepción de Dagan 2024, López (c) 2024, López (e) 2024 y López (i) 2024, muestran intervalos de confianza que no incluyen el valor 1, lo que indica que sus resultados son estadísticamente significativos.

En la parte inferior del gráfico se presenta la estimación global del metaanálisis, representada mediante un círculo verde. En tal caso no se encuentra sobre la línea vertical, lo que indica que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos comparados. Concretamente, el odds ratio global es de 0,13 lo que implica que los lactantes que recibieron nirsevimab presentan una reducción del 87% en la probabilidad de hospitalización por VSR, en comparación con aquellos que no recibieron el fármaco.

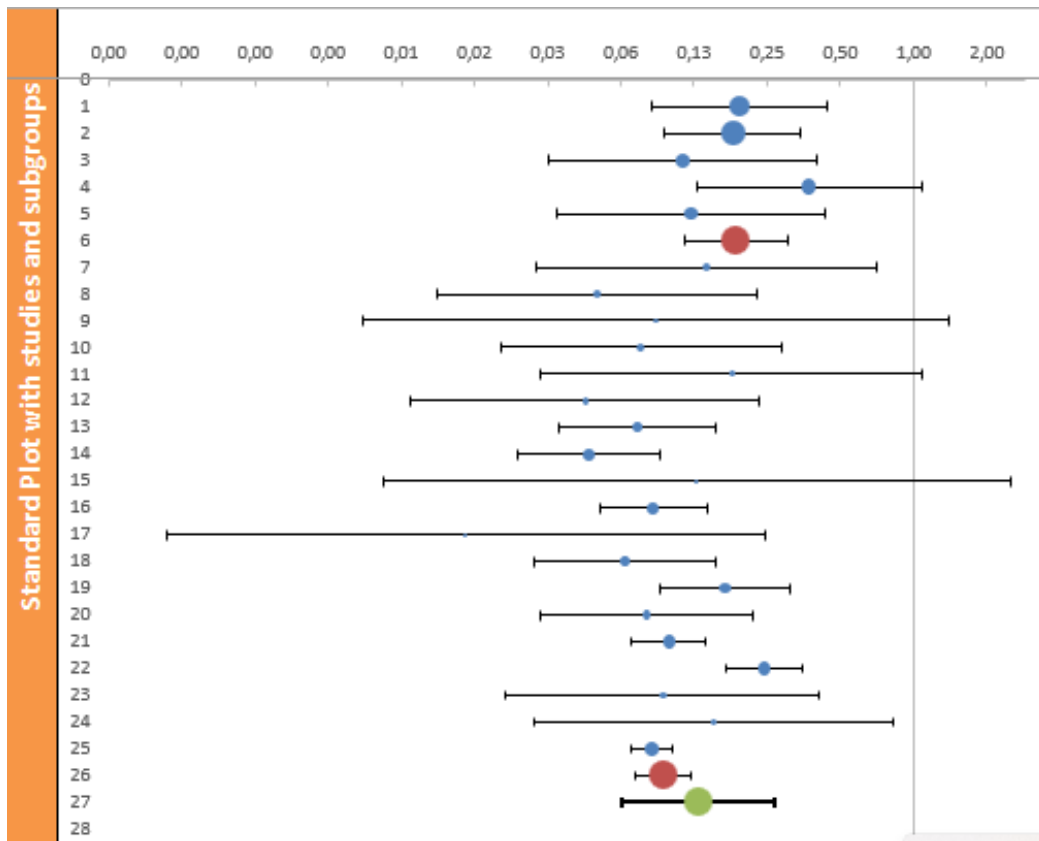


Figura 5. Forest plot hospitalizaciones por VRS.

Por añadidura, se estimó un NNT de 15, lo cual implica que es necesario administrar nirsevimab a quince lactantes para prevenir una hospitalización por VRS en uno de ellos.

5.3.2. Ingresos en UCIP

Para analizar la disminución de los ingresos en la UCIP tras la administración de nirsevimab se incluyeron 3 estudios. En la **figura 6** se puede observar el OR de cada estudio junto a su intervalo de confianza y el peso de cada uno.

Estudios incluidos	Grupo experimental			Grupo control			OR	IC 95%	z	p	Peso (%)
	Evento	No evento	Total	Evento	No evento	Total					
Coma 2024	8	23119	23127	17	3381	3398	0.07	0.03- 0.16	6.24	0.00	29.6
Assad 2024	27	47	74	166	99	265	0.34	0.20-0.58	3.93	0.00	34.7
Barbas 2024	25	29659	29684	57	7326	7383	0.11	0.07-0.17	9.25	0.00	35.7

Figura 6. OR de los estudios incluidos en el análisis de los ingresos en UCIP.

Se usó el modelo de efectos aleatorios para agrupar los datos, pues la heterogeneidad determinada por el parámetro Q_p fue inferior a 0.1 ($Q_p = 0.00074$). Asimismo, presenta una I2 de 86%, es decir, un nivel alto de heterogeneidad. Presenta un $OR = 0.14$ con un IC 95% (0.06 - 0.35) y una $p < 0.001$ por lo que es estadísticamente significativo. Esto implica que los lactantes que recibieron nirsevimab presentan una reducción del 86% en la probabilidad ingreso en la UCIP, en comparación con aquellos que no recibieron el fármaco.

Ingresos en UCIP tras inmunización con nirsevimab
Modelo de efectos aleatorios $Q = 14.42$ $Q_p = 0.00074$
I2 = 86%
$OR = 0.14$ IC 95% = (0.06-0.35)
Valor Z = 4.16 P two tailed = 0.00003

Tabla 6. Resultado secundario del metaanálisis.

Esta reducción se traduce en un NNT de 59, lo que se traduce en que sería necesario administrar nirsevimab a 59 lactantes para prevenir un ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátrica.

6. DISCUSIÓN

El VRS es la causa más común de infección del tracto respiratorio inferior en bebés a nivel mundial y la causa más frecuente de hospitalización en el primer año de vida, por lo que la magnitud de las consecuencias de una nueva medida preventiva como es el nirsevimab continúa siendo novedosa. Las implicaciones que pudiera tener el nirsevimab en niños se encuentran en continuo estudio, con la consecuente aparición de bibliografía renovada cada poco tiempo. El presente metaanálisis se ha centrado en la relación de la administración de nirsevimab en niños en su primera temporada de VRS

y el posible descenso de hospitalizaciones por bronquiolitis causadas por este virus en niños menores de 2 años. Para ello se han incluido 9 artículos que evalúan esta asociación.

En nuestro metaanálisis encontramos que recibir nirsevimab está asociado a un descenso de los ingresos hospitalarios en niños, al existir en los estudios significación estadística y una relación entre la recepción de nirsevimab y la presencia de este desenlace. La tasa de hospitalización agrupada para las ITRI asociadas al VRS en niños inmunizados con nirsevimab es del 0,13% (IC del 95%: 0.07 a 0.26). Es relevante destacar que esta tasa es aún más baja en los estudios observacionales del mundo real, con un valor del 0.10% (IC del 95%: 0.07 - 0.12) en comparación con la reportada en los ensayos clínicos, que asciende al 0.19% (IC 95%: 0.12 - 0.30). Estos resultados sugieren que, en condiciones reales de uso, la efectividad del nirsevimab es casi el doble de la observada en los entornos controlados de los ensayos clínicos.

En cuanto a la cuestión de si el nirsevimab es también eficaz para reducir los ingresos en UCIP, encontramos resultados heterogéneos entre algunos de los estudios incluidos. En el caso de revisiones como la de Rodríguez et al.¹² y Alejandre et al.¹¹ no muestran diferencias significativas en cuanto a la necesidad de cuidados intensivos. Sin embargo, Assad et al.¹⁴, Coma et al.¹⁵, y Barbas et al.¹⁶ así como los resultados del propio metaanálisis realizado, respaldan la eficacia del nirsevimab para prevenir ingresos en UCIP, siendo la población no inmunizada la que más ha requerido admisiones en UCIP por infección por VRS. En nuestro metaanálisis, la tasa de ingresos en UCIP entre los niños inmunizados con nirsevimab es del 0.14% (IC del 95%: 0.06-0.35), lo que sugiere un efecto protector potencial.

En muchos de los estudios incluidos, podemos encontrar datos sobre la edad de ingreso de los niños. En estudios como el de Alejandre et al.¹¹ y Rodríguez et al.¹² en aquellos niños que recibieron nirsevimab durante la temporada 2023-2024, la edad de ingreso fue mayor. No obstante, Barbas et al.¹⁸ defiende que la edad de ingreso en este mismo grupo fue una media de dos meses menor que en los que no habían recibido nirsevimab.

En cuanto a la influencia del nivel socioeconómico en la cobertura de inmunización con nirsevimab, los resultados de algunos estudios son dispares. Por un lado, Barbas et al.¹⁸ observaron que los niños pertenecientes a hogares con ingresos familiares más bajos por miembro, el porcentaje de no inmunizados fue mayor. En contraposición, el estudio de Coma et al.¹⁵ no encontró una asociación estadísticamente significativa entre el nivel socioeconómico y las tasas de inmunización. Sin embargo, este mismo estudio sí identificó diferencias estadísticamente significativas en función de la nacionalidad, siendo los niños con nacionalidad española quienes presentaban mayores tasas de

inmunización con nirsevimab. Estos hallazgos podrían ser de interés para planificar estrategias para futuras campañas de inmunización.

Por otro lado, en el estudio realizado por Barbas et al.¹⁸ se observó que, si bien el nirsevimab es una medida efectiva para reducir la carga de atención relacionada con el VRS en todos los niveles de atención, bien sea urgencias, atención primaria, hospitalización o unidades de cuidados intensivos, su eficacia disminuye a lo largo del seguimiento. Estos resultados concuerdan con lo descrito en diversos ensayos clínicos (*Drysdale, SB et al. Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants. N Engl J Med* y *Hammitt, LL et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. N Engl J Med.*) incluidos en el metaanálisis de Ricco M et al.¹, que ya detectan un descenso de la efectividad con el tiempo y la disminución de la concentración del anticuerpo monoclonal en el cuerpo humano. Este hecho es consistente con diversos estudios del mundo real que se completaron mucho antes de los 150 días del período de observación y, los estudios con un período de observación de más de 150 días (la cobertura garantizada por una dosis única de nirsevimab) que se caracterizaron por una mayor tasa de hospitalizaciones debido a LRTI asociadas al VRS en comparación con los primeros.

A su vez, Barbas et al.¹⁶ evidenciaron una menor eficacia en la prevención de consultas de atención primaria y urgencias hospitalarias, lo cual se podría atribuir al hecho de que son diagnósticos sospechosos inespecíficos de infecciones del tracto respiratorio inferior y que podrían incluir agentes causales distintos del VSR.

Además, el NNT de 15 para prevenir una hospitalización refuerza la relevancia clínica de la implementación de nirsevimab, particularmente en el contexto de la elevada incidencia de infección por virus respiratorio sincitial (VRS), la considerable carga asistencial que genera y los elevados costes asociados a las hospitalizaciones. Si bien el NNT para evitar un ingreso en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) es superior, con un valor de 59, la prevención de este tipo de eventos graves puede traducirse en una reducción sustancial del impacto emocional en las familias, de las posibles secuelas a largo plazo en los pacientes y de los costes sanitarios derivados. Estos factores sustentan la consideración de nirsevimab como una estrategia profiláctica eficaz y costo-efectiva frente al VRS.

Por tanto, este metaanálisis fortalece la evidencia de metaanálisis previos que compararon la eficacia del nirsevimab entre los niños que lo recibieron y los que no.

6.1. Limitaciones de los estudios incluidos

En el desarrollo del presente metaanálisis se han podido identificar diversas limitaciones que deben ser tenidas en cuenta en la interpretación de los resultados.

Por un lado, dentro de los estudios observacionales, los que generan un mayor nivel de evidencia son los estudios prospectivos. Sin embargo, debido al número limitado de artículos de carácter prospectivo sobre este tema, también se incluyeron estudios retrospectivos, los cuales presentan una evidencia científica menor y, por tanto, se consideran una limitación del estudio.

Por otro lado, en diversos estudios como en el Rodríguez et al.¹², Assad et al.¹⁴ o Andina et al.²⁰, el periodo de seguimiento es limitado, no incluyendo todos los meses de incidencia máxima del VRS, lo que podría haber sesgado las estimaciones de efectividad. Otra limitación que es relevante indicar es que artículos como Alejandre et al.,¹¹ Rodríguez et al.¹² y Lefferts et al.¹³ fueron unicéntricos o se realizaron en una región geográfica muy concreta, lo cual podría afectar la generalización de los resultados, puesto que podrían no reflejar la variabilidad en la práctica clínica, las características de los pacientes o los recursos sanitarios presentes en otros contextos. Asimismo, a excepción del estudio de Barbas et al.¹⁶, no se determinó la dosis de nirsevimab en los estudios, lo que impidió la estimación de la eficacia por dosis. Otra posible causa de sesgo en los resultados podría deberse a la presencia de un número reducido de participantes, como podemos encontrar en el estudio de Lefferts et al.,¹³ lo que podría conducir a una mayor variabilidad y sesgo.

De igual forma, una limitación inherente a las revisiones sistemáticas es el sesgo de publicación. Este consiste en una alteración de los resultados debido a que los estudios que no encuentran la asociación que se busca no son publicados. Por consiguiente, las revisiones tienden a sobreestimar el efecto o asociación que se estudia debido a que suelen publicarse únicamente las investigaciones que hallan una relación.

En último lugar, otra limitación a destacar es el sesgo existente en la detección de los estudios, ya que a pesar de que se ha diseñado una búsqueda sistemática y exhaustiva, cabe la posibilidad de que no se hayan identificados algunos artículos, en concreto aquellos que no hayan sido publicados en las bases de datos de PubMed y Cochrane, o bien que hayan sido publicados en un idioma diferente al español, inglés, francés o catalán.

7. CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos en la presente revisión, deducimos una relación entre la administración de nirsevimab en niños menores de 2 años y la reducción de hospitalizaciones por VRS.

La disminución de la efectividad a medida que avanza el seguimiento debe considerarse en el diseño de estrategias de inmunización y apoya la relevancia de una campaña estacional que coincida con el momento de la transmisión del VRS.

Por otra parte, en el presente metaanálisis se observa que nirsevimab reduce los ingresos en UCIP; sin embargo, dado que esta conclusión se basa únicamente en estudios observacionales, se requieren futuros estudios con mayor rigor metodológico antes de poder confirmar o rechazar esta evidencia de forma concluyente.

Evidencia	Nivel de evidencia
En el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias inferiores causadas por VRS, se observan diferencias significativas en la variable de resultado 'reducción en la tasa de hospitalización en niños menores de 2 años' a favor de la inmunización pasiva con nirsevimab.	1+

Tabla 7. Evidencia y nivel de evidencia del metaanálisis respecto al resultado primario.

Evidencia	Nivel de evidencia
En el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias inferiores causadas por VRS, se observan diferencias significativas en la variable de resultado 'reducción en la tasa de ingresos en la UCIP' a favor de la inmunización pasiva con nirsevimab.	2++

Tabla 8. Evidencia y nivel de evidencia del metaanálisis respecto al resultado secundario.

Recomendación	Grado de recomendación
Recomendamos la administración de nirsevimab para reducir las hospitalizaciones asociadas a infecciones de vías respiratorias inferiores causadas por VRS.	B

Tabla 9. Recomendación y grado de recomendación.

ANEXOS

ANEXO 1. Estudios clínicos excluidos

Autor y año	Motivo
Estrella-Porter 2024 ¹⁸	El objetivo es proporcionar una evaluación inicial de la efectividad, la tasa de cobertura y el impacto epidemiológico preliminar del nirsevimab en un sistema de salud regional.
Mazagatos C 2024 ¹⁹	El objetivo es estimar el impacto del nirsevimab sin basarse en datos observados directamente.
Kuitunen I 2024 ²⁰	Incluye eficacia de palivizumab y otros anticuerpos monoclonales.
Brault A 2024 ²¹	Estudio de modelización cuyo objetivo es estimar la efectividad de nirsevimab

ANEXO 2. Tabla de síntesis Andina D 2024

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Tipo estudio</u>: retrospectivo observacional - <u>Periodo estudio</u>: los meses de noviembre, diciembre y enero durante 4 temporadas epidémicas (2018- 2019, 2019- 2020, 2022-20223 y 2023-2024) Temporadas 2020-2021 y 2021-2022 excluida por el COVID - <u>Objetivo</u>: evaluar cómo la profilaxis del VRS con nirsevimab afectó al número de niños que acudieron a los servicios de urgencias Pediátricas (SUP) con infecciones respiratorias agudas y evaluar las diferencias entre las 3 estrategias implementadas por las distintas regiones españolas.
Población	<ul style="list-style-type: none"> - 15 servicios de Urgencias Pediátricas (SUP) en 9 comunidades autónomas de España (Galicia, Cantabria, País Vasco, Navarra, Aragón, Cataluña (2), Murcia, Andalucía, Madrid (4), Canarias (2)) - <u>Población</u>: 84747 niños <6 meses
Intervención comparación	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Comparación</u>: niños <6meses durante las temporadas de 2018–2019, 2019–2020, 2022–2023 - <u>Intervención</u>: niños <6meses durante la temporada de 2023-2024 inmunizados con nirsevimab. Distintas estrategias: <ul style="list-style-type: none"> ○ Estrategia ampliada de recuperación: inmunización de los lactantes nacidos durante la temporada del VRS y de los lactantes menores de 6 meses al inicio de la temporada del VRS ○ Estrategia limitada de recuperación: inmunización de los lactantes nacidos durante la temporada de VRS y de los lactantes menores de 3 meses al inicio de la temporada de VRS. Ej: País Vasco ○ No hay estrategia de recuperación: inmunización solo de los bebés nacidos durante la temporada de VRS. Ej: Navarra.
Resultados	En temporada 2023-24:

	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Infeción vías respiratorias inferiores</u>: Disminución del 57,7% (IC del 95%, 56,5-58,8; P < 0,001; rango entre hospitalares, 4,8-82,8) - <u>Episodios de bronquiolitis aguda</u>: Disminución del 59,2% (IC del 95%, 57,9-60,4; P < 0,001; rango, 6,9-84,1) - <u>Ingresos hospitalarios relacionadas con bronquiolitis aguda</u>: Reducción del 63,1% (IC del 95%, 60,9-65,2; P < 0,001; rango, 31,4-86,8) - <u>Ingresos en la UCIP</u>: Reducción del 63,1% (IC del 95%, 58,1-67,9; P < 0,001; rango, 18,2-81,8)
Conclusiones	El nirsevimab puede proteger a una amplia población infantil contra la infección por VRS con gran eficacia. Los enfoques que incluyen la vacunación de recuperación prolongada son los más eficaces.
Comentarios sesgos	<p>MINORS: 10/24</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un objetivo claramente establecido: 2 - Inclusión de pacientes consecutivos:0 - Recogida prospectiva de datos: 1 - Criterios de valoración adecuados al objetivo del estudio: 2 - Evaluación imparcial del criterio de valoración del estudio: 0 - Período de seguimiento adecuado al objetivo del estudio: 1 - Pérdidas durante el seguimiento inferiores al 5%: 0 - Cálculo prospectivo del tamaño del estudio: 0 - Grupo de control adecuado: 1 - Grupos contemporáneos: 1 - Equivalencia basal de los grupos: 0 - Análisis estadísticos adecuados:2
Calidad de la evidencia	2-

ANEXO 3. Tabla de síntesis Chauvel C 2024

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Tipo estudio</u>: observacional retrospectivo - <u>Período de estudio</u>: desde 2015 hasta 2024. Se excluyeron las epidemias coincidentes con la pandemia COVID 19 (2020-2021, 2021-2022) - <u>Objetivo principal</u>: evaluar la eficacia de Nirsevimab en la prevención de hospitalizaciones LRTI asociadas al VRS dentro de los primeros seis meses de vida en un entorno del mundo real y describir la tasa de incidencia de hospitalizaciones LRTI asociadas al VRS durante la temporada 2023-2024 entre los bebés nacidos en las maternidades Hospices Civils de Lyon (HCL), haciendo comparaciones con datos históricos.
Población	<ul style="list-style-type: none"> - Lactantes < 6 meses, de los que recibieron nirsevimab, solo ingresados no antes de 7 días tras su administración. - <u>Exclusión</u>: lactantes sin síntomas respiratorios, con síndrome de muerte súbita del lactante, con infección nosocomial (para quienes los síntomas respiratorios comenzaron después de dos días de hospitalización), hospitalizados menos de 24 horas antes de ser

	transferidos a otro hospital, y los bebés cuyos padres rechazaron la encuesta retrospectiva
Intervención comparación	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo 1: lactantes hospitalizados durante la temporada 2023-2024. n=41 <ul style="list-style-type: none"> o Nirsevimab: 21 o No nirsevimab: 20 - Grupo 2: lactantes hospitalizados temporadas 2015-2020 n=763.
Resultados	En comparación con las temporadas históricas, la temporada 2023-2024 de RSV en el HCL registró un menor número total de hospitalizaciones asociadas a VSR entre bebés menores de seis meses de la cohorte de nacimiento del hospital. La efectividad del nirsevimab frente a la hospitalización por VRS en las tres maternidades, resultó en un 75,6% (IC95%: 52,6-87,4%), con una cobertura global del 80,1%.
Conclusiones	La administración de nirsevimab proporciona una protección eficaz contra la infección por VRS en la población infantil.
Comentarios de sesgos	<p>MINORS: 16/24</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un objetivo claramente establecido: 2 - Inclusión de pacientes consecutivos: 2 - Recogida prospectiva de datos: 1 - Criterios de valoración adecuados al objetivo del estudio: 2 - Evaluación imparcial del criterio de valoración del estudio: 2 - Período de seguimiento adecuado al objetivo del estudio: 2 - Pérdidas durante el seguimiento inferiores al 5%: 0 - Cálculo prospectivo del tamaño del estudio: 0 - Grupo de control adecuado: 1 - Grupos contemporáneos: 1 - Equivalencia basal de los grupos: 1 - Análisis estadísticos adecuados: 2
Calidad de la evidencia	2-

ANEXO 4. Tabla de síntesis Alejandro C 2024

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Tipo estudio</u>: prospectivo, descriptivo y observacional - <u>Periodo de estudio</u>: desde septiembre de 2010 a febrero de 2024 en la UCIP del Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona - <u>Objetivo principal</u>: comparar la incidencia de bronquiolitis grave por VRS que requirió ingreso en la UCIP entre el período previo a la introducción del nirsevimab (2010-2023) y la etapa posterior a su implementación (2023-2024). El <u>objetivo secundario</u> fue comparar las características clínicas del periodo postnirsevimab entre los pacientes que recibieron la inmunización y los que no la recibieron.
----------------	---

Población	<p>Objetivo primario</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Población</u>: 1531 pacientes con bronquiolitis severa ingresados en UCIP - <u>Exclusión</u>: ninguno <p>Objetivo secundario</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Población</u>: 52 (21 excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión) - <u>Exclusión</u>: > 6m y sin patología crónica que indicara administración nirsevimab
Intervención comparación	<p>Objetivo primario: N= 1531</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Pre- nirsevimab</u> (2010-2023): 1458 - <u>Post- nirsevimab</u> (2023-2024): 73 (de los cuales el 67% estaban inmunizados con nirsevimab) <p>Objetivo secundario N= 52</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Sí inmunización</u>: 35 - <u>No inmunización</u>: 17
Resultados	<p>Objetivo primario</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Pre- nirsevimab</u>: 9.0 episodios por cada 100 ingresos en la UCIP - <u>Post- nirsevimab</u>: 4.3 episodios por cada 100 ingresos en la UCIP <p>Objetivo secundario</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etiología del VRS: 76% no nirsevimab vs. 43% sí nirsevimab; p=0.023 - Ventilación no invasiva: 41% no nirsevimab vs. 32% sí nirsevimab; p=0.534 - Estancia hospitalaria: (11 días no nirsevimab vs. 8 días sí nirsevimab; p=0.194)
Conclusiones	Nirsevimab parece tener un impacto importante en la reducción del número y la duración de las admisiones en la UCI Pediátrica
Comentarios sesgos	<p>MINORS: 17/24</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un objetivo claramente establecido: 2 - Inclusión de pacientes consecutivos:2 - Recogida prospectiva de datos:2 - Criterios de valoración adecuados al objetivo del estudio: 2 - Evaluación imparcial del criterio de valoración del estudio:2 - Período de seguimiento adecuado al objetivo del estudio:2 - Pérdidas durante el seguimiento inferiores al 5%: 0 - Cálculo prospectivo del tamaño del estudio: 0 - Grupo de control adecuado: 1 - Grupos contemporáneos: 1 - Equivalencia basal de los grupos: 1 - Análisis estadísticos adecuados: 2
Calidad de la evidencia	2-

ANEXO 5. Tabla de síntesis Rodríguez R 2024

Estudio	- <u>Tipo estudio</u> : observacional retrospectivo y analítico de casos y controles
----------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Período de estudio:</u> desde 1 de septiembre de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2023. Se excluyeron las epidemias coincidentes con la pandemia COVID 19 - <u>Objetivo principal:</u> evaluar el impacto de la implementación de nirsevimab sobre los ingresos VRS en lactantes menores de 6 meses al inicio de la epidemia VRS, en un hospital de tercer nivel, comparando la actual temporada 2023-2024 con las 7 temporadas anteriores desde 2015
Población	Lactantes menores de 6 meses ingresados por bronquiolitis VRS solo entre octubre-diciembre
Intervención comparación	<p><u>Comparación:</u> niños <6meses durante las temporadas de 2015–2016, 2017-2018, 2019–2020, 2022–2023 (T1)</p> <p><u>Intervención:</u> niños <6meses durante la temporada de 2023-2024 . Se utilizó un diseño de casos y controles. (T2)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Casos: ingreso por bronquiolitis con VRS + ○ Controles: ingreso por bronquiolitis VRS - <p>T1: de los 1195 ingresados < 6m por cualquier causa, 574 fueron por bronquiolitis VRS, es decir 574/1195 (48%).</p> <p>T2 n: 138</p> <ul style="list-style-type: none"> - Casos n: 21 <ul style="list-style-type: none"> ○ Nirsevimab: 6 ○ No nirsevimab: 15 - Controles n: 11 <ul style="list-style-type: none"> ○ Nirsevimab: 8 ○ No nirsevimab: 3
Resultados	La efectividad del nirsevimab frente a la hospitalización fue del 85%.
Conclusiones	Nirsevimab es una estrategia eficaz para la prevención de la hospitalización por VRS en los lactantes menores de 6 meses.
Comentarios de sesgos	<p>MINORS: 17/24</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un objetivo claramente establecido: 2 - Inclusión de pacientes consecutivos: 2 - Recogida prospectiva de datos: 1 - Criterios de valoración adecuados al objetivo del estudio: 2 - Evaluación imparcial del criterio de valoración del estudio:2 - Período de seguimiento adecuado al objetivo del estudio:1 - Pérdidas durante el seguimiento inferiores al 5%: 0 - Cálculo prospectivo del tamaño del estudio: 0 - Grupo de control adecuado: 2

	<ul style="list-style-type: none"> - Grupos contemporáneos: 1 - Equivalencia basal de los grupos: 2 - Análisis estadísticos adecuados: 2
Calidad de la evidencia	2+

ANEXO 6. Tabla de síntesis Lefferts B 2024

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Tipo estudio</u>: casos y controles - <u>Período de estudio</u>: desde octubre 2023 a junio 2024. - <u>Objetivo principal</u>: valorar la eficacia del nirsevimab entre los niños de AI/AN en su primera y segunda temporada de VRS.
Población	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Población</u>: niños < 2 años, residentes de la región del Delta Yukon-Kuskikwim en Alaska y que necesitaron asistencia médica por enfermedad respiratoria aguda - <u>Exclusión</u>: si había recibido nirsevimab <7 días antes de la visita, o había recibido >1 dosis de nirsevimab en diferentes fechas, o 1 dosis de palivizumab; si tenía una madre que recibió la vacuna contra el VSR durante el embarazo; si había recibido un resultado negativo de la prueba de VRS pero tenía un código de alta del VRS; o si no era elegible para nirsevimab.
Intervención comparación	<p><u>Casos</u>: niños < 8 meses hospitalizados por VRS positivo. n: 20</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nirsevimab: 3 - No nirsevimab: 17 <p><u>Control</u>: niños < 8 meses hospitalizados con prueba VRS negativa. N: 29</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nirsevimab:19 - No nirsevimab: 10
Resultados	La efectividad ajustada del nirsevimab para prevenir la hospitalización por bronquiolitis asociada al VRS en la primera temporada fue del 89 % (IC 95 %: 32-98).
Conclusiones	El nirsevimab fue en un 89 % efectivo contra la hospitalización por VRS entre los niños en su primera temporada y en el 76 % efectivo contra la enfermedad por VRS asistida entre los niños en su primera temporada de VRS.
Comentarios sesgos	<p>MINORS: 18/24</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un objetivo claramente establecido: 2 - Inclusión de pacientes consecutivos: 2 - Recogida prospectiva de datos: 1 - Criterios de valoración adecuados al objetivo del estudio: 2 - Evaluación imparcial del criterio de valoración del estudio:2 - Período de seguimiento adecuado al objetivo del estudio:2 - Pérdidas durante el seguimiento inferiores al 5%: 0 - Cálculo prospectivo del tamaño del estudio: 0

	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo de control adecuado: 2 - Grupos contemporáneos: 2 - Equivalencia basal de los grupos: 1 - Análisis estadísticos adecuados: 2
Calidad de la evidencia	2 +

ANEXO 7. Tabla de síntesis Assad Z 2024

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Tipo estudio</u>: prospectivo, multicéntrico, de casos y controles - 6 hospitales terciarios alrededor de la Francia metropolitana entre el 15 de octubre y el 10 de diciembre de 2023. - <u>Objetivo</u>: estimar la efectividad del nirsevimab contra la hospitalización por bronquiolitis asociada al VRS en lactantes menores de 12 meses de edad
Población	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Población</u>: 1035 <12 meses - <u>Exclusión</u>: lactantes que habían recibido previamente palivizumab y aquellos cuya madre había sido vacunada contra el VRS durante el embarazo, negativa a participar por parte de sus padres, edad del paciente era de 12 meses o más, ausencia de datos sobre el consentimiento de los padres o el estado de recepción de nirsevimab.
Intervención y comparación	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Casos</u>: niños <12 meses hospitalizados por bronquiolitis con VRS detectado mediante PCR. N= 690 <ul style="list-style-type: none"> o Sí nirsevimab: 60 o No nirsevimab: 630 - <u>Control</u>: niños <12 meses que habían acudido al servicio de urgencias pediátricas por afecciones no relacionadas con la infección por VRS. N= 345 <ul style="list-style-type: none"> o Sí nirsevimab: 97 o No nirsevimab: 248
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Hospitalización por VRS</u> efectividad fue del 83,0 % (IC del 95 %, 73,4 a 89,2) - <u>Cuidados intensivos</u> efectividad fue del 69,6 % (IC del 95 %, 42,9 a 83,8) - <u>Soporte ventilatorio</u> efectividad fue del 67,2 % (IC del 95 %, 38,6 a 82,5) - <u>Efectividad nirsevimab Lactantes con al menos un factor de riesgo de bronquiolitis</u> la efectividad del tratamiento fue del 64,8% (IC del 95%, -17,2 a 89,4)
Conclusiones	El tratamiento con nirsevimab es eficaz para reducir el riesgo de bronquiolitis hospitalaria asociada al VRS
Comentarios sesgos	MINORS: 23/24 <ul style="list-style-type: none"> - Un objetivo claramente establecido: 2 - Inclusión de pacientes consecutivos:2 - Recogida prospectiva de datos: 2 - Criterios de valoración adecuados al objetivo del estudio: 2 - Evaluación imparcial del criterio de valoración del estudio: 1

	<ul style="list-style-type: none"> - Período de seguimiento adecuado al objetivo del estudio: 2 - Pérdidas durante el seguimiento inferiores al 5%: 2 - Cálculo prospectivo del tamaño del estudio: 2 - Grupo de control adecuado: 2 - Grupos contemporáneos: 2 - Equivalencia basal de los grupos: 2 - Análisis estadísticos adecuados: 2
Calidad evidencia	2+

ANEXO 8. Tabla de síntesis Coma E 2024

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Tipo estudio</u>: cohorte retrospectivo - <u>Período de estudio</u>: desde el 1 de octubre 2023 al 31 de Enero 2024. - <u>Objetivo principal</u>: evaluar la eficacia del nirsevimab en términos de infección por VRS, bronquiolitis y neumonía <p>atendidas en atención primaria, visitas a urgencias hospitalarias debido a bronquiolitis, ingreso hospitalario o ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) debido a bronquiolitis por VRS</p>
Población	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Población</u>: 26525 - <u>Fecha nacimiento población incluida</u>: abril y septiembre de 2023 - <u>Exclusión</u>: niños sin número de identificación sanitaria válido, fallecidos, mudaron fuera de Cataluña antes del inicio de la campaña de inmunización
Intervención comparación	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Cohorte expuesta</u>: niños que recibieron una dosis de nirsevimab. N= 23127 - <u>Cohorte de control</u>: niños que no recibieron ninguna dosis de nirsevimab. N=3398
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Infección VRS</u> efectividad 68.9% (IC del 51.7% a 80%) - <u>Bronquiolitis atendida en atención primaria</u> efectividad 48.1% (IC del 42.4% a 53.3%) - <u>Visitas al servicio de urgencias del hospital por bronquiolitis</u> efectividad 55.4% (IC del 48.4% a 61.5%) - <u>Ingreso hospitalario por enfermedad relacionada con VRS</u> efectividad 87,6% (IC del 95%: 82,1% a 91,4%) - <u>Ingreso en UCI por enfermedad relacionada con VRS</u> efectividad del 90,1% (IC del 95%: 76,3% a 95,9%) contra el ingreso en UCI - <u>Neumonía vírica diagnosticada en atención primaria</u> efectividad 60.7% (IC del 24.2% a 79.9%)
Conclusiones	El nirsevimab ha demostrado una eficacia significativa en la protección de los lactantes contra una amplia gama de resultados asociados con la infección por VRS.
Comentarios sesgos	<p>MINORS: 20/24</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Un objetivo claramente establecido: 2 2. Inclusión de pacientes consecutivos: 2 3. Recogida prospectiva de datos: 1 4. Criterios de valoración adecuados al objetivo del estudio: 2 5. Evaluación imparcial del criterio de valoración del estudio: 2 6. Período de seguimiento adecuado al objetivo del estudio: 1 7. Pérdidas durante el seguimiento inferiores al 5%: 2

	8. Cálculo prospectivo del tamaño del estudio: 0 9. Grupo de control adecuado: 2 10. Grupos contemporáneos: 2 11. Equivalencia basal de los grupos: 2 12. Análisis estadísticos adecuados: 2
Calidad de la evidencia	2+

ANEXO 9. Tabla de síntesis Barbas J 2024

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Tipo estudio</u>: Cohorte poblacional prospectivo y dinámico - <u>Período de estudio</u>: desde el 1 de octubre de 2023 hasta el 29 de febrero de 2024 (5 meses) - <u>Objetivo principal</u>: estimar la efectividad de nirsevimab y su variación en el tiempo en la prevención de la hospitalización y el uso de cuidados intensivos por VRS. Los <u>objetivos secundarios</u> fueron estimar la efectividad de la prevención de los episodios que requirieron atención primaria por sospecha de bronquitis/bronquiolitis (diagnóstico sindrómico) y la prevención de la urgencia hospitalaria de los episodios relacionados con el VRS.
Población	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Población</u>: 33.859 lactantes en el análisis de la efectividad de la inmunización con nirsevimab - <u>Fecha nacimiento población incluida</u>: 1 de abril y 31 de diciembre de 2023 - <u>Excluidos</u>: <ul style="list-style-type: none"> • Sujetos que recibieron palivizumab o vacunación para la prevención primaria de la infección por VRS en la madre. • Unidades vacías (fallecimientos, cambios de residencia fuera de la RM y pérdidas) • Unidades extrañas (mortinatos o abortos, padres no residentes en la región, población transitoria, duplicados y registros no correspondientes a individuos por errores de registro).
Intervención comparación	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Cohorte expuesta</u>: niños que recibieron una dosis de nirsevimab (dosis de 50 mg si peso <5Kg y 100 mg si peso >5Kg) - <u>Cohorte no expuesta</u>: niños que no recibieron ninguna dosis de nirsevimab
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Visitas a urgencias hospitalarias</u>: efectividad para evitar la necesidad de urgencias hospitalarias fue del 66,7% (IC del 95%: 61,0 a 71,6) a los 30 días y del 16,7% (IC del 95%: -5,9 a 34,5) a los 150 días. - <u>Ingreso hospitalario</u>: efectividad de nirsevimab en la prevención del ingreso hospitalario por VRS fue del 93,6% (IC del 95%: 89,7 a 96,1) a los 30 días y del 87,6% (IC del 95%: 67,7 a 95,3) a los 150 días. - <u>Ingreso en cuidados intensivos</u>: efectividad para evitar la necesidad de cuidados intensivos por infección confirmada por VRS fue del 94,4% (IC del 95%: 87,3 a 97,5) a los 30 días y del 90,7% (IC del 95%: -3,6 a 99,2) a los 120 días
Conclusiones	La inmunización con nirsevimab es una medida eficaz para reducir la carga de atención relacionada con el VSR en todos los niveles de atención, aunque disminuye a lo largo del seguimiento

Comentarios sesgos	MINORS: 21/24 <ul style="list-style-type: none"> - Un objetivo claramente establecido: 2 - Inclusión de pacientes consecutivos:2 - Recogida prospectiva de datos: 2 - Criterios de valoración adecuados al objetivo del estudio: 2 - Evaluación imparcial del criterio de valoración del estudio: 2 - Período de seguimiento adecuado al objetivo del estudio: 2 - Pérdidas durante el seguimiento inferiores al 5%: 1 - Cálculo prospectivo del tamaño del estudio: 0 - Grupo de control adecuado: 2 - Grupos contemporáneos: 2 - Equivalencia basal de los grupos: 2 - Análisis estadísticos adecuados:2
Calidad de la evidencia	2+

ANEXO 10. Tabla de síntesis Riccò M 2024

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Tipo estudio</u>: metaanálisis - <u>Periodo estudio</u>: hasta el 1 de mayo de 2024 - <u>Objetivo</u>: evaluar la efectividad del nirsevimab en la prevención de hospitalizaciones por infecciones del tracto respiratorio inferior (IVRI) asociadas al virus respiratorio sincitial (VRS) en niños menores de 2 años.
Población	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Población</u>: 45.238 lactantes (1ª temporada 43.294, 2ª temporada 1944) - <u>Exclusión</u>: niños mayores 2 años, estudios secundarios (revisiones sistemáticas y metaanálisis, cartas, comentarios editoriales, informes de casos), estudios en animales, resultados distintos de la eficacia clínica, falta de detalles sobre el entorno geográfico y el marco temporal correspondiente, informar sobre la ocurrencia de enfermedades similares a la influenza y/o síndromes respiratorios distintos a los LRTI, informar sobre la ocurrencia de LRTI que no incluyó el número de casos finalmente ingresados en el ámbito hospitalario debido al síndrome respiratorio
Intervención comparación	1ª Temporada (n= 43294) <ul style="list-style-type: none"> - <u>Intervención</u>: Niños que habían recibido al menos una dosis de nirsevimab para la prevención de la infección por el virus respiratorio sincitial N= 33884 - <u>Comparación</u>: Niños que no habían recibido nirsevimab o palivizumab para la prevención de la infección por el virus respiratorio sincitial (placebo) N= 9365
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Ingresos hospitalarios por VRS</u>: eficacia inmunización con nirsevimab el 88,40% (intervalo de confianza del 95% [IC] del 95%: 84,70 a 91,21) fue significativamente mayor en los estudios del mundo real que en los ECA (90,5%, IC del 95%: 87,1 a 92,9 vs. 81,0%, IC del 95%: 71,5 a 87,3 en los ECA; valor de p = 0,007)

Conclusiones	La administración de nirsevimab fue bastante eficaz para prevenir los ingresos hospitalarios por LRTD.
Comentarios sesgos	Casi la totalidad de estudios se caracterizaron por una alta calidad y un bajo riesgo de sesgo.
Calidad de la evidencia	1 +

ANEXO 11. Tabla PRISMA 2009 CHECKLIST

Sección//tema		Ítem	Presente en páginas
TÍTULO			
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.	1
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.	4-5
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.	11-12
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).	12
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.	No
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo, años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.	13
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.	13-14
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.	14

Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo, el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis).	13
Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores	13-14
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.	No
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos	14
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos o diferencia de medias).	16-17
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	16-17
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).	No
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.	No
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo	18
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.	19-36
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados	19-36
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).	19-36

Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.	36-40
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios	No
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión)	No
DISCUSIÓN			
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).	40-42
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).	42-43
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias así como las implicaciones para la futura investigación.	43-44
FINANCIACIÓN			
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.	No

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Riccò M, Cascio A, Corrado S, Bottazzoli M, Marchesi F, Gili R, et al. Impact of Nirsevimab Immunization on Pediatric Hospitalization Rates: A Systematic Review and Meta-Analysis (2024). *Vaccines* 2024; 8;12(6):640.
2. Duelo Marcos M, García Merino A, Mora Gandarillas I. Bronquiolitis Aguda. Protocolos del GVR (publicación P-GVR-4) 2024. Puntos clave en bronquiolitis. Madrid: Fundación Española de Pediatría; 2023
3. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, Madhi SA, Omer SB, Simões EAF, Campbell H, Pariente AB, Bardach D, Bassat Q, Casalegno JS, Chakhunashvili G, Crawford N, Danilenko D, Do LAH, Echavarria M, Gentile A, Gordon A, Heikkinen T, Huang QS, Jullien S, Krishnan A, Lopez EL, Markić J, Mira-Iglesias A, Moore HC, Moyes J, Mwananyanda L, Nokes DJ, Noordeen F, Obodai E, Palani N, Romero C, Salimi V, Satav A, Seo E, Shchomak Z, Singleton R, Stolyarov K, Stoszek SK, von Gottberg A, Wurzel D, Yoshida LM, Yung CF, Zar HJ; Respiratory Virus Global Epidemiology Network; Nair H; RESCEU investigators. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 ;399(10340):2047-2064.
4. Díez-Gandía E, Gómez-Álvarez C, López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Úbeda-Sansano I, Díez-Domingo J, Orrico-Sánchez A; Study collaborators. The impact of childhood RSV infection on children's and parents' quality of life: a prospective multicenter study in Spain. *BMC Infect Dis*. 2021; 21(1):924
5. Benito Fernández J, Paniagua Calzón N. Diagnóstico y tratamiento de la bronquiolitis aguda en Urgencias. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en urgencias de pediatría*. 2020; 1:63-73.
6. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, Romagnoli C, Colonna P, Biondi A, Biban P, Chiamenti G, Bernardini R, Picca M, Cappa M, Magazzù G, Catassi C, Urbino AF, Memo L, Donzelli G, Minetti C, Paravati F, Di Mauro G, Festini F, Esposito S, Corsello G. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr*. 2014; 40:65, 1-13
7. Manti S, Staiano A, Orfeo L, Midulla F, Marseglia GL, Ghizzi C, Zampogna S, Carnielli VP, Favilli S, Ruggieri M, Perri D, Di Mauro G, Gattinara GC, D'Avino A, Becherucci P, Prete

- A, Zampino G, Lanari M, Biban P, Manzoni P, Esposito S, Corsello G, Baraldi E. UPDATE - 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. *Ital J Pediatr.* 2023;49(1):19
8. Vacunación en el embarazo. Documento de consenso del CAV-AEP y la SEGO. Razones y bases de las recomendaciones. Madrid: AEP, SEGO. 2024.
 9. Grupo de Trabajo utilización de nirsevimab frente a infección por virus respiratorio sincitial. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones Elaboración y revisión del documento Elaboración del documento. 2023
 10. Andina Martínez D, Claret Teruel G, Gijón Mediavilla M, Cámara Otegui A, Baños López L, de Miguel Lavisier B, Ferrero García-Loygorri C, Sánchez Tatay V, Pavlovic Nestic S, Clerigué Arrieta N, Gimeno-Hernández Garza V, Guerra Diez JL, Ranera Málaga A, Escalada Pellitero S, Barrueco Ramos C, Alonso-Cadenas JA; Impact of universal Respiratory Syncytial Virus prophylaxis in Spain Working Group. Nirsevimab and Acute Bronchiolitis Episodes in Pediatric Emergency Departments. *Pediatrics.* 2024;154(4):e2024066584
 11. Alexandre C, Penela-Sánchez D, Alsina J, Agüera M, Soler A, Moussalam S, Muñoz-Almagro C, Brotons P, Cambra FJ, Forner OR, Balaguer M, Launes C, Jordan I. Impact of universal immunization program with monoclonal antibody nirsevimab on reducing the burden of serious bronchiolitis that need pediatric intensive care. *Eur J Pediatr.* 2024;183(9):3897-3904.
 12. Rodríguez-Fernández R, González-Martínez F, Ojeda Velázquez I, Rodríguez Díaz M, Capozzi Bucciol MV, González-Sánchez MI, Pérez-Moreno J, Toledo Del Castillo B. Efectividad de nirsevimab en la prevención de los ingresos por bronquiolitis por virus respiratorio sincitial en lactantes. *Rev Esp Quimioter.* 2024; 37(6):498-503.
 13. Lefferts B, Bressler S, Keck JW, Desnoyers C, Hodges E, January G, Morris K, Herrmann L, Singleton R, Aho S, Rogers J, Newell K, Ohlsen E, Link-Gelles R, Dawood FS, Bruden D, Fischer M, Klejka J, Scobie HM. Nirsevimab Effectiveness Against Medically Attended Respiratory Syncytial Virus Illness and Hospitalization Among Alaska Native Children - Yukon-Kuskokwim Delta Region, Alaska, October 2023-June 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024;73(45):1015-1021.
 14. Assad Z, Romain AS, Aupiais C, Shum M, Schrimpf C, Lorrot M, Corvol H, Prevost B, Ferrandiz C, Giolito A, Valtuille Z, Bendavid M, Cohen JF, Toubiana J, de Pontual L,

- Delande CF, Levy M, See P, Cohen R, Levy C, Angoulvant F, Lenglard L, Gits-Muselli M, Biran V, Diallo K, Alemede O, El Hebil MM, Durrmeyer X, Labouret G, Casanovas N, Hallak B, Maréchal O, Jung C, Bréhin C, Ouldali N. Nirsevimab and Hospitalization for RSV Bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2024;391(2):144-154.
15. Coma E, Martinez-Marcos M, Hermosilla E, Mendioroz J, Reñé A, Fina F, Perramon-Malavez A, Prats C, Cereza G, Ciruela P, Pineda V, Antón A, Ricós-Furió G, Soriano-Arandes A, Cabezas C. Effectiveness of nirsevimab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus-related outcomes in hospital and primary care settings: a retrospective cohort study in infants in Catalonia (Spain). *Arch Dis Child*. 2024;109(9):736-741.
 16. Barbas Del Buey JF, Íñigo Martínez J, Gutiérrez Rodríguez MÁ, Alonso García M, Sánchez-Gómez A, Lasheras Carbajo MD, Jiménez Bueno S, Esteban Vasallo MD, López Zambrano MA, Calvo Rey C, Sanchez Luna M, Molina Olivas M, Arce Arnáez MA. The effectiveness of nirsevimab in reducing the burden of disease due to respiratory syncytial virus (RSV) infection over time in the Madrid region (Spain): a prospective population-based cohort study. *Front Public Health*. 2024; 12:1441786.
 17. Chauvel C, Horvat C, Javouhey E, Gillet Y, Hassenboehler J, Chakra CNA, Ragouilliaux C, Plaisant F, Ploin D, Butin M, Casalegno JS, Nunes MC. Changes in Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalisations Epidemiology After Nirsevimab Introduction in Lyon, France. *Influenza Other Respir Viruses*. 2024;18(12):e70054.
 18. Estrella-Porter P, Blanco-Calvo C, Lameiras-Azevedo AS, Juaneda J, Fernández-Martínez S, Gómez-Pajares F, Tempelsman R, Roig-Sena FJ, Pérez-Panades J, Botella-Rocamora P, Lluch-Rodrigo JA, Pastor-Villalba E. Effectiveness of nirsevimab introduction against respiratory syncytial virus in the Valencian Community: A preliminary assessment. *Vaccine*. 2024;42(22):e126030.
 19. Mazagatos C, Mendioroz J, Rumayor MB, Gallardo García V, Álvarez Río V, Cebollada Gracia AD, Batalla Rebollo N, Barranco Boada MI, Pérez-Martínez O, Lameiras Azevedo AS, López González-Coviella N, Castrillejo D, Fernández Ibáñez A, Giménez Duran J, Ramírez Córcoles C, Ramos Marín V, Larrauri A, Monge S; SARI Sentinel Surveillance RSV Study Group. Estimated Impact of Nirsevimab on the Incidence of Respiratory Syncytial Virus Infections Requiring Hospital Admission

in Children < 1 Year, Weeks 40, 2023, to 8, 2024, Spain. *Influenza Other Respir Viruses*. 2024;18(5):e13294

20. Kuitunen I, Backman K, Gärdström E, Renko M. Monoclonal antibody therapies in respiratory syncytial virus prophylaxis-An umbrella review. *Pediatr Pulmonol*. 2024;59(10):2374-2380.
21. Brault A, Pontais I, Enouf V, Debeuret C, Bloch E, Paireau J, Rameix-Welti MA, White M, Baudemont G, Lina B, Parent du Châtelet I, Casalegno JS, Vaux S, Cauchemez S. Effect of nirsevimab on hospitalisations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in France, 2023-24: a modelling study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024;8(10):721-729.

□