IMPACTO DEL NIRSEVIMAB PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES RESPIRATORIAS DE VÍAS BAJAS MÉDICAMENTE ATENDIDAS DE CUALQUIER ETIOLOGÍA EN RECIÉN NACIDOS DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

CURSO 2025-2026

GRADO EN MEDICINA

Alumna: Blanca Gutiérrez Polo

Tutor clínico: Doctor Alfredo Tagarro García

Servicio: Pediatría

Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por ser ejemplo de trabajo, sacrificio y constancia, por confiar en mí en todo momento y porque gracias a ellos soy la persona que soy.

A mi hermano Rodrigo, por estar siempre, por alegrarse de mis logros como si fuesen los suyos y por ser equipo juntos.

A mi prima María, por cada tarde juntas en la biblioteca, por compartir las alegrías y dividir los disgustos.

A mis cuatro abuelos, por enseñarme lo que es el amor incondicional y por demostrarme cada día lo orgullosos que estáis de mí.

A mi tutor, por acompañarme en todo momento y compartir conmigo su vocación.

Y por supuesto a mis amigas. Por crecer juntas, cuidarnos y querernos como lo hacemos. Por ser el espejo en el que mirarme cada día y por hacerme mejor persona.

ÍNDICE

1. RESUMEN 4

2. INTRODUCCIÓN 6

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 8

3.1 Hipótesis 8

3.2 Objetivos 8

4. MATERIALES Y MÉTODOS 9

4.1 Diseño del estudio: 9

4.2 Población 9

4.3 Tamaño muestral 9

4.4 Selección y definición de las variables 10

4.5 Recogida de datos 10

4.6 Análisis estadístico 11

4.7 Aspectos legales y éticos 12

5. RESULTADOS 13

6. DISCUSIÓN 19

7. CONCLUSIONES 23

8. BIBLIOGRAFÍA 24

1. RESUMEN

Introducción: El virus respiratorio sincitial (VRS) constituye una de las principales causas de infecciones respiratorias de vías bajas en lactantes, siendo el motivo más frecuente de ingreso hospitalario en menores de un año. Actualmente, ante la ausencia de tratamiento específico, la prevención con Nirsevimab es la única estrategia clave para el control de esta infección.

El objetivo de este estudio es comparar la incidencia y la gravedad de las infecciones respiratorias de vías bajas médicamente atendidas durante el primer año de vida en lactantes inmunizados con Nirsevimab en la temporada 2023-2024 y una cohorte histórica no inmunizada correspondiente en la temporada 2022-2023.

Métodos: Para ello se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo y analítico en el Hospital Universitario Infanta Sofía. Se utilizó la prueba Chi cuadrado para estudiar la asociación entre la inmunización con Nirsevimab y el resto de variables cualitativas. Además se calcularon los Odds Ratio.

Resultados: Se incluyeron 539 lactantes, de los cuales 271 fueron inmunizados con Nirsevimab y 268 pertenecieron al grupo control y por tanto no recibieron inmunización. Se analizó la proporción de pacientes con infecciones respiratorias de vías bajas sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ni a los 6 meses (11,8% vs 13,8%; p=0,48; OR 0,83; IC95%: 0,50-1,39) ni al año de vida (30,6% vs 33,2%; p=0,52; OR 0,88; IC95%: 0,62-1,28).

Sin embargo, al analizar la gravedad de los episodios, se observó una reducción significativa del riesgo de ingreso en UCIP a los 6 meses de edad en el grupo inmunizado (0% vs 1,9%; p=0,024), y en la necesidad de alto flujo (p=0,024; OR 0,088; IC 95%: 0,0048-1,6), beneficios que se pierden al año de vida, (p=0,098; OR 0,20; IC95%: 0,02-1,68), (p=0,24; OR 0,39; IC 95%: 0,075- 2,03).

Conclusiones: La inmunización con Nirsevimab se asocia a una menor gravedad de los episodios, especialmente en los primeros 6 meses de vida. La proporción de pacientes con IRVB-MA al año no fue diferente. Estos resultados sugieren que el beneficio no reside tanto en la prevención de la incidencia de IRV-MA, sino en la prevención de formas graves, traducidas en una menor tendencia a ingresos en UCIP y necesidad de alto flujo.

ABSTRACT

Respiratory syncytial virus (RSV) is the main cause of lower respiratory tract infections (LRTIs) in infants, especially during the first months of life.

Nirsevimab has recently been introduced as a preventive strategy, although its effectiveness in real-world settings is still being evaluated.

The aim of this study was to evaluate both the incidence and the severity of medically attended lower respiratory tract infections (MA-LRTIs) in infants who received Nirsevimab compared to those who did not, during the first year of life.

We conducted a retrospective observational cohort study including 539 infants (271 immunized and 268 non-immunized), followed during their first year of life. We analyzed the incidence of MA-LRTIs and several indicators of severity, such as hospitalization, intensive care unit (ICU) admission, and need for respiratory support. A descriptive and comparative analysis was performed (χ^2 and Mann-Whitney tests), considering $p < 0.05$ as statistically significant.

No statistically significant differences were found in the incidence of MA-LRTIs between the two groups (30.6% vs 33.2%; $p > 0.05$). However, a lower frequency of severe outcomes was observed in the immunized group. In particular, ICU admissions at 6 months were less frequent among immunized infants (0% vs 1.9%; $p = 0.024$).

Although Nirsevimab was not associated with a significant reduction in the incidence of MA-LRTIs, it may have a protective effect in reducing disease severity, especially during the first months of life.

KEY WORDS: Nirsevimab, Respiratory syncytial virus, Lower respiratory tract, infections, Hospitalization, Intensive care unit.

2. INTRODUCCIÓN

El virus respiratorio sincitial (VRS) es un virus ARN monocatenario que se transmite principalmente por contacto cercano o por secreciones procedentes de la vía aérea, que cobra especial importancia durante la edad pediátrica al ser uno de los principales responsables de las infecciones respiratorias de vías bajas (1) y la principal causa de hospitalización por bronquiolitis y neumonía especialmente durante las epidemias estacionales (2). Es un virus ubicuo, ya que la mayoría de los niños han experimentado al menos una infección por VRS durante los dos primeros años de vida, si bien la incidencia máxima se produce entre los 2 y los 3 meses. (3) Las manifestaciones clínicas varían desde una infección leve del tracto respiratorio superior (congestión, rinorrea y estornudos) y una otitis media hasta una afectación grave de las vías respiratorias inferiores, con tiraje e insuficiencia respiratoria, que asocia una elevada morbilidad e incluso mortalidad en países de renta baja (4). La variabilidad en las manifestaciones clínicas del VRS depende de diversos factores, entre ellos, la prematuridad, la presencia de cardiopatías hemodinámicamente significativas y enfermedades pulmonares previas, los cuales se asocian a formas más graves de la enfermedad (5) En cuanto a la epidemiología del VRS, el virus presenta cierta estacionalidad. En las zonas templadas como España, el periodo de VRS comienza en otoño y termina en primavera, siendo su pico máximo la última semana de diciembre y la primera de enero. (4)

La prevención es el principal foco de investigación actual, ya que no se dispone de un tratamiento eficaz frente a la infección por VRS. Sin embargo, el uso de la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales al nacimiento ha conseguido reducir significativamente la incidencia de esta infección durante el primer semestre de vida (3)

En 1998 la FDA aprobó el Palivizumab, el primer anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la proteína de fusión RSV-F expresada en la superficie del virión del VRS (6).

En la Unión Europea se autorizó en 1999 para la prevención de la infección grave por VRS en niños nacidos antes de la semana 35, en menores de 2 años que hayan requerido tratamiento para la displasia broncopulmonar y para los menores de 2 años con cardiopatía congénita.

Recientemente se ha aprobado en Europa el uso de Nirsevimab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la proteína F del virus, que según los datos clínicos y farmacocinéticos proporciona una protección durante al menos 5 meses (7). El Nirsevimab se comenzó a implementar en España en la temporada 2023-2024, y continuará durante la temporada 2024-2025.

Para la temporada 2024-2025, el Ministerio de Sanidad recomienda la inmunización pasiva con Nirsevimab en los lactantes menores de 6 meses al inicio de la temporada (nacidos desde el 1 de abril hasta el 30 de septiembre de 2024) y en los recién nacidos en la temporada (desde el 1 de octubre de 2024 hasta el 31 de marzo de 2025) (8).Este estudio tiene como objetivo principal analizar la incidencia de infecciones respiratorias de vías bajas médicamente atendidas durante el primer año de vida en niños inmunizados con Nirsevimab respecto a una cohorte histórica de niños no inmunizados. El seguimiento a un año de este estudio aporta información nueva acerca de la posible protección frente al VRS en el segundo semestre tras la inmunización, ya que la vida media del Nirsevimab es de 5 meses, pero los ensayos clínicos sugieren que la protección va más allá de la vida media del fármaco.

Este proyecto contribuye a los Objetivos de Desarrollo Sostenible de la Agenda 2030 al mejorar la salud y el bienestar (ODS 3), promover la investigación y la innovación en salud (ODS 9), y reducir las desigualdades en el acceso a tratamientos efectivos (ODS 10), avanzando hacia un sistema de salud más inclusivo, justo y sostenible.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis

El porcentaje de infecciones respiratorias de vías bajas médicamente atendidas de cualquier etiología durante el primer año de vida en los pacientes no inmunizados con Nirsevimab es el 14% (asunción tomada del estudio prospectivo de cohortes *The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study* (Lancet Respiratory Medicine, 2023)) y del 4% en pacientes inmunizados, asumiendo una reducción aproximada del 70%.

3.2 Objetivos

Objetivo principal:

Comparar el porcentaje de pacientes con episodios de infecciones respiratorias de vías bajas de cualquier causa médicamente atendida en una cohorte de pacientes previamente inmunizada con Nirsevimab (2023-2024) frente a una cohorte histórica (2022-2023) de pacientes no inmunizados, a los 360 días.

Objetivos secundarios:

- Describir las características sociodemográficas (edad en el momento del primer episodio, sexo, factores de riesgo y diagnósticos de la muestra.
- Comparar el porcentaje de ingresos por episodios de infecciones respiratorias de vías bajas por cualquier causa en una cohorte de pacientes previamente inmunizados con Nirsevimab frente a una cohorte histórica (2022-2023) de pacientes no inmunizados a los 180 y a los 360 días.
- Comparar el porcentaje de ingresos por episodios de infecciones respiratorias de vías bajas VRS + en una cohorte de pacientes previamente inmunizados con Nirsevimab frente a una cohorte histórica (2022-2023) de pacientes no inmunizados a los 180 y a los 360 días.
- Comparar el porcentaje de ingresos con necesidad de alto flujo o CPAP o ventilación mecánica a los 180 días y a los 360 días
- Comparar el porcentaje de ingreso en UCIP por IVRB a los 180 días y a los 360 días

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio:

Se ha realizado un estudio de cohortes, en el que se estudió una cohorte expuesta (la inmunizada con Nirsevimab), y una cohorte no expuesta (no inmunizada).

El estudio es retrospectivo, observacional, analítico/descriptivo y longitudinal, con seguimiento a un año.

4.2 Población

La cohorte expuesta está formada por los recién nacidos en el Hospital Universitario Infanta Sofía entre septiembre de 2023 y septiembre de 2024 que hayan sido inmunizados con Nirsevimab.

La cohorte no expuesta está formada por los recién nacidos en el Hospital Universitario Infanta Sofía entre septiembre de 2022 y septiembre de 2023 que no hayan sido inmunizados con Nirsevimab.

Criterios de inclusión:

- Recién nacidos en el Hospital Universitario Infanta Sofía desde el 1 de septiembre de 2022 al 1 octubre 2024

Criterios de exclusión:

- Pacientes en que sea imposible su contacto
- Pacientes en que sea imposible su seguimiento

4.3 Tamaño muestral

Para calcular el tamaño muestral se utilizó la calculadora de tamaño muestral GRANMO (versión 8.0) Según el estudio Melody (10) se produjo un ingreso por infección respiratoria de vías bajas en el 4% de los pacientes inmunizados con Nirsevimab y en el 14% del grupo de los no inmunizados.

Con estos datos, el tamaño muestral mínimo fue de 127 pacientes en la cohorte expuesta y 127 pacientes en la cohorte histórica (no expuesta).

Se asume un riesgo alfa del 0,05 (intervalo de confianza del 95%) y un poder estadístico del 80%.

4.4 Selección y definición de las variables

Para la realización de este estudio, se han seleccionado las variables en función de los objetivos planteados anteriormente y se han clasificado en variables principales y secundarias.

Las variables principales son:

- Inmunización con Nirsevimab (sí/no)
- Presencia de infección respiratoria de vías bajas de cualquier causa médicamente atendida (IRVBMA) (sí/no)

Entre las variables secundarias se recogieron datos clínicos y demográficos que permiten caracterizar la muestra. Estas incluyen: edad, sexo, fecha, temporada, diagnóstico clínico, necesidad de ingreso, necesidad de soporte respiratorio con alto flujo e ingreso en UCIP. Además, se consideraron factores de riesgo para la IRVBMA como la prematuridad, la presencia de cardiopatías congénitas, las enfermedades pulmonares crónicas o las situaciones de inmunodeficiencia.

Cada variable se clasificó según sean cualitativas dicotómicas, cualitativas politómicas o cuantitativas.

4.5 Recogida de datos

Los datos fueron recogidos de forma retrospectiva mediante la revisión de las historias clínicas electrónicas de los pacientes, incluidas en el sistema SELENE y HORUS, las plataformas empleadas en el Hospital Universitario Infanta Sofía. La revisión se realizó por la alumna, bajo la supervisión directa del tutor clínico. Los datos se cotejaron mediante llamadas telefónicas a las familias, de acuerdo con el consentimiento informado.

Para garantizar la confidencialidad, los datos se recogieron de manera seudonimizada, generando dos bases de datos vinculadas únicamente mediante un código de asignación para cada paciente. El uso de los datos se hizo conforme a la legislación de la UE sobre datos personales. Las bases de datos se mantuvieron sometidas a los controles de los sistemas del Hospital Infanta Sofía y no se han incluido en dispositivos móviles externos.

4.6 Análisis estadístico

Objetivo principal: Comparar el % de pacientes con episodios de infecciones respiratorias de vías bajas atendidas de cualquier etiología médicamente en una cohorte de pacientes previamente inmunizado con Nirsevimab (2023-2024) frente a una cohorte histórica (2022-2023) de pacientes no inmunizados, a los 360 días.

Se comparó el porcentaje de ingresos por episodios de infecciones respiratorias de vías bajas en pacientes previamente inmunizados con Nirsevimab con el porcentaje de pacientes no inmunizados utilizando una prueba chi-cuadrado para comparar proporciones, al ser dos variables cualitativas.

Objetivos secundarios:

Describir las características sociodemográficas (edad, sexo y clínica) de la muestra.

- Calcular las medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (desviación estándar, rango intercuartílico) según distribución para las variables continuas como la edad.
- Para las variables categóricas se utilizaron distribuciones de frecuencias relativas y absolutas (sexo, inmunización)

Estudiar la relación entre inmunización o no inmunización con Nirsevimab y el resto de las variables cualitativas, se utilizará la prueba Chi-cuadrado. Se calculó también los Odds ratio.

Para evaluar la normalidad de las variables cuantitativas se han utilizado pruebas de normalidad como la prueba de Kolmogorov Smirnov.

Para las variables que no siguieron una distribución normal, como la edad de la primera IRVB-MA, se utilizó la prueba de Shapiro Wilk ($p<0,001$), la mediana y el rango intercuartílico para describirlo.

Para la evaluación de la Significancia Estadística se consideró un p valor menor a 0.05 como estadísticamente significativo para todas las pruebas y una potencia del 80%.

El análisis se realizó con el software estadístico Jamovi (versión 2.6.2)

4.7 Aspectos legales y éticos

Este proyecto de investigación ha sido evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario de Getafe, siguiendo la normativa vigente. La resolución de aprobación se adjunta como anexo 1.

El estudio se realizó respetando las normativas en materia de bioética según la declaración de Helsinki, el informe de Belmont, el convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.

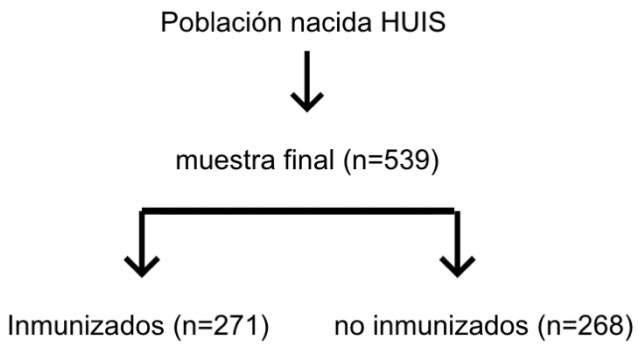
El manejo de los datos personales de los pacientes se ha realizado cumpliendo de forma estricta la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales y otras normativas relevantes como la Ley de Autonomía del Paciente y la Ley de Investigación Biomédica.

Este es un sub-estudio de un estudio mayor del cual el IP es el tutor del TFG. Los padres y tutores de los pacientes dieron consentimiento informado para el acceso a las historias clínicas. Se obtuvo aprobación por parte del Comité de Ética de la Comunidad de Madrid, y específicamente para este TFG del Comité de Getafe.

5. RESULTADOS

Se reclutaron 539 lactantes, de los cuales 271 (50,3%) recibieron inmunización con Nirsevimab y 268 (49,7%) no recibieron inmunización. En la figura 1, se muestra un diagrama de flujo de la población, donde se parte todos los pacientes nacidos en el Hospital Universitario Infanta Sofía, se selecciona a los participantes del estudio obteniendo la muestra total y luego se divide en las dos cohortes, los pacientes inmunizados y los no inmunizados.

Figura 1



En cuanto a la distribución de sexos, de los 539 pacientes reclutados, 272 (50,4%) fueron mujeres, frente a 267 (49,6%) varones.

Respecto a las demás características sociodemográficas de la muestra, la asistencia a guardería se registró en 285 pacientes (67,9%) y el tabaquismo pasivo en 113 (26,4%).

Respecto a los factores de riesgo que se han recogido en el estudio, la prematuridad estuvo presente en 36 pacientes (6,7%) y las cardiopatías congénitas y la patología neuromuscular fueron menos frecuentes, recogiéndose respectivamente 2 (0,4%) y 1(0,2%) respectivamente.

No se identificaron casos de displasia broncopulmonar, síndrome velocardiofacial ni síndrome de Down en nuestra muestra.

La distribución de las características de los pacientes ha sido representada en la tabla 1, según el estado de inmunización de los pacientes.

Tabla 1. Características de la población

Característica	Total (n=539)	Inmunizados (n=271)	No inmunizados (n=268)	Valor p
Sexo femenino	272/539	139/271 (51,3%)	133/268 (49,6%)	0.7
Hermanos en la familia	273/539	138/271 (50,9%)	135/268 (50,3%)	0,96
Guardería	285/539	137/271 (50%)	148/268 (55%)	0,136
Tabaquismo pasivo	113/539	54/271 (27,4%)	59/268 (25,7%)	0,681
Factores de riesgo				
Prematuridad (<37 semanas)	36/539	15/271 (5,5%)	21/268 (7,8%)	0,285
Displasia broncopulmonar	0	0	0	
Patología neuromuscular	1/539	1/271 (0,4%)	0	0,32
Cardiopatía congénita	2/539	2/271 (1,9%)	0	0,158
Síndrome Down	0	0	0	
Síndrome velocardiofacial	0	0	0	

En relación con los diferentes diagnósticos de las IVRB-MA registradas durante el primer año de vida, la bronquiolitis fue el diagnóstico más frecuente, presentándose un total de 115 episodios en 539 lactantes (21,3%), de los cuales 52 casos (45,2%) fueron en el grupo de pacientes inmunizados frente a 63 (54,8%) en el grupo no inmunizado.

El segundo diagnóstico más prevalente fue el broncoespasmo, identificándose en 46 ocasiones (8,5%), distribuyéndose de igual manera en ambas cohortes (23 en cada grupo). La bronquitis se registró en 16 ocasiones (3%), con 8 casos en cada grupo.

La neumonía fue el diagnóstico menos frecuente, observándose un total de 9 episodios (1,7%) de los cuales 4 (44,4%) pertenecían al grupo de pacientes inmunizados y 5 (55,6%) al grupo no inmunizado.

La distribución de estas características ha sido representada en la tabla 2, según el estado de inmunización de los pacientes.

Tabla 2. Resumen de resultados de las variables estudiadas

Característica	Total (539)	Inmunizados (271)	No inmunizados (268)	Valor p	Odds ratio (IC 95%)
IVRB-MA 6 meses	69/539 (12,8%)	32/271 (11,8%)	37/268 (13,8%)	0,49	0,84 (0,5-1,39)
IVRB-MA primer año	172/539 (31,9%)	83/268 (30,56%)	89/271 (33,2%)	0,52	0,88 (0,62-1,28)
Hospitalización 6 meses	21/539 (3,9%)	7/271 (2,6%)	14/268 (5,2%)	0,11	0,48 (0,19-1,21)
Hospitalización primer año	35/539 6,5%)	14/271 (5,2%)	21/268 (7,8%)	0,21	0,641 (0,32-1,29)
Ingreso en UCIP a los 6 meses	5/539 (0,93%)	0	5/268 (1,9%)	0,024	0,08 (0,005-1,6)
Ingreso en UCIP al año	6/539 (1,11%)	1/271 (0,4%)	5/268 (1,9%)	0,098	0,195 (0,02-1,68)
Alto flujo/CPAP 6 m	5/539 (0,93%)	0	5/268 (1,9%)	0,024	11,3 (0,62-206)
Alto flujo/CPAP al año	7/539 (1,3%)	2/271 (0,7%)	5/268 (1,9%)	0,248	0,39 (0,08-2,03)
IRVB-MA VRS + a los 6m	5/539 (0,93%)	1/271 (0,37%)	4/268 (1,5%)	0,18	0,24 (0,03-2,2)
IRVB-MA VRS + al año	20/539 (33,71%)	9/271 (3,32%)	11/286 (4,10%)	0,64	0,8 (0,32-1,95)
Ingreso en UCIP IRVB-MA VRS + a los 6m	3/539 (0,56%)	0	3/268 (1,12%)	0,08	0,14 (0,007-2,8)

Ingreso en UCIP por IRVB-MA VRS + al año	4/539 (0,74%)	1/271 (0,37%)	3/268 (1,12%)	0,62	0,33 (0,03-3,2)
Diagnósticos					
bronquiolitis	115/539 (21,33%)	52/271 (19%)	63/268 (23,5%)	0,24	0,77 (0,51–1,17)
broncoespasmo	46/539 (8,53%)	23/271 (8,5%)	23/268 (8,5%)	1	0,99 (0,54–1,81)
neumonía	9/539 (1,67%)	4/271(1,5%)	5/268 (1,9%)	0,75	0,79 (0,21–2,97)
bronquitis	16/539 (2,97%)	8/271 (3%)	8/271 (3%)	1	0,99 (0,37–2,67)

En pacientes no inmunizados la mediana fue de 307 días RIC (p25-p75: 142-397) y el en grupo de pacientes inmunizados la mediana fue de 281 días RIC (p25-p75: 149-34). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad del diagnóstico del primer episodio entre ambos grupos (U de Mann-Whitney= 5638, p=0,286), lo que sugiere que la inmunización no modifica el momento de aparición de la primera infección.

IRVB-MA

Durante los primeros 6 meses, se registraron un total de 69 IVRB-MA, de las cuales 37/268 (13,8%) fueron en pacientes no inmunizados, frente a 32/271 (11,8%) en pacientes inmunizados (p=0,49; OR 0,84; IC 95%: 0,5-1,39).

Durante el primer año de vida, se registraron un total de 172 IVRB-MA, de las cuales 83/268 (30%) fueron en pacientes inmunizados frente a 89/271 (33%) en pacientes no inmunizados (p=0,52; OR 0,89; IC95%: 0,62-1,28).

IRVB-MA VRS +

A los 6 meses se observaron un total de 5 IRVB-MA VRS+, de los cuales 1/271 fue en la cohorte de inmunizados, frente a 4/268 en no inmunizados. (p=0,216; OR 0,246; IC 95%: 0,027- 2,22).

Al año, se observaron un total de 20 episodios de IRVB-MA VRS +, de los cuales 9/271 fueron en pacientes inmunizados, frente a 11/268 en no inmunizados. (p= 0,22; OR 0,8; IC 95%: 0,33-1,98).

HOSPITALIZACIÓN

Respecto a la gravedad de los episodios, a los 6 meses 21 lactantes precisaron hospitalización, de los cuales 14/268 (5,2%) fueron pacientes no inmunizados con Nirsevimab, frente a 7/271 (2,6%) inmunizados. (p=0,113; OR 0,48; IC95%: 0,19-1,2)

En cuanto a los ingresos al año, 35 lactantes (6,5%) necesitaron ingreso hospitalario, de los cuales 21/268 (7,8%) no estaban inmunizados, frente a 14/271 (5,2%) inmunizados. (p=0,21; OR 0,64; IC95%: 0,32-1,29)

UCIP

El ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) fue infrecuente, observándose en un total de 5 pacientes a los 6 meses, de los cuales todos los eventos tuvieron lugar en pacientes no inmunizados (5/268, 1,9%). (p= 0,024; OR 0,08; IC95%: 0,004- 1,6).

Respecto a la necesidad de UCIP al año, se observó en un total de 6 pacientes en el primer año, de los cuales 1/271 (0,4%) estaba inmunizado, frente a 5/268 (1,9%) no inmunizados. (p=0,098; OR 0,20; IC95%: 0,02-1,68).

UCIP VRS +

Respecto a la necesidad de UCIP en IRVB-MA VRS + a los 6 meses, se observó en un total de 3 pacientes, de los cuales todos fueron del grupo de pacientes no inmunizados (3/268, 1,11%) (p=0,082; OR 0,49; IC95%: 0,45-0,5%)

Debido al escaso número de eventos, se realizó una corrección con la prueba de Fisher, obteniendo los siguientes resultados: (p=0,124; OR 0,14; IC95%:0,007-2,72).

En cuanto a la necesidad de UCIP en IRVB-MA VRS + al año, se observó en un total de 4 pacientes, de los cuales 3/268 (1,11%) fueron en pacientes no inmunizados, frente a 1/271 (0,37%) fue en la cohorte inmunizada (p=0,314; OR 0,33; IC 95%: 0,34-3,19) .

Debido al escaso número de eventos, se realizó una corrección con la prueba de Fisher, obteniendo los siguientes resultados: (p=0,373; OR 0,330; IC95%: 0,034-3,189).

ALTO FLUJO

La necesidad de soporte respiratorio avanzado, definido como necesidad de CPAP o alto flujo, fue igualmente poco frecuente en la muestra, observándose en un total de 5 pacientes a los 6 meses, de los cuales todos ellos formaban parte del grupo de los no inmunizados con Nirsevimab (5/271, 1,8%). (p=0,024; OR 0,088; IC 95%: 0,0048- 1,6).

Respecto a la necesidad de alto flujo al año, se registró en 7 pacientes en total, de los cuales 2/271 (0,7%) estaban inmunizados frente a 5/268 (1,9%) no inmunizados. (p=0,24; OR 0,39; IC 95%: 0,075- 2,03).

6. DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó el impacto de la inmunización con Nirsevimab en la incidencia y la gravedad de las infecciones respiratorias de vías bajas médicamente atendidas (IRVB-MA) durante el primer año de vida, comparando una cohorte de recién nacidos expuestos al fármaco frente a una cohorte no expuesta en el Hospital Infanta Sofía, con análisis a los 6 meses y a los 12 meses de seguimiento.

En relación con los resultados observados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la proporción de pacientes con IRVB-MA de cualquier etiología entre ambos grupos, ni a los 6 meses ni al año de vida, aunque se observa una menor frecuencia en el grupo de pacientes inmunizados.

Parece observarse un beneficio en las hospitalizaciones a los 6 mese (mitad de pacientes inmunizados que no inmunizados, 7 y 14). Entre los 6 meses y los 12 meses, hay 7 pacientes nuevos hospitalizados por grupo: pasa de 14 a 21 en no inmunizados y de 7 a 14 en inmunizados, por lo que se pierde significación.

El mayor beneficio se observó en las infecciones graves con necesidad de UCIP o con necesidad de alto flujo en los primeros 6 meses (0 casos frente a 5). Al comparar el ingreso en UCIP y la necesidad de soporte respiratorio a los 12 meses, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, pero se debe a que entre los 6 y los 12 meses, hubo entre 1 y 2 casos nuevos en el grupo de inmunizados (frente a los 5 en el grupo de no inmunizados), lo que hizo que se perdiera la significación estadística, debido el escaso número de casos.

Al analizar las IRVB-MA VRS+ en ambos grupos, ocurre lo mismo, se observa una menor frecuencia de eventos en pacientes inmunizados, principalmente en los 6 primeros meses (1 vs 4) que aumenta a los 12 meses (9 vs 11) sin alcanzar la significación estadística. Hay que señalar que la prueba para VRS se suele hacer solo en pacientes ingresados, lo que justifica el escaso número de pacientes con infección por VRS.

En relación con la gravedad de los eventos VRS +, se observa una menor tendencia de necesidad de UCIP a los 6 meses en pacientes inmunizados (0) frente a pacientes no inmunizados (3), siendo esta asociación casi estadísticamente significativa. A los 12 meses, no se observa asociación por el pequeño aumento de casos (1 vs 4).

En global, todos estos resultados sugieren que la inmunización con Nirsevimab podría tener un efecto protector principalmente dirigido a reducir la gravedad de las infecciones respiratorias de vías bajas en los primeros 6 meses de vida, más que en evitar su aparición. El beneficio se va diluyendo con el tiempo, pero sigue habiendo una tendencia protectora al año, que no alcanza significación por el escaso número de eventos.

Al comparar los resultados obtenidos en el estudio actual con la evidencia publicada, se observa una concordancia parcial.

Los ensayos clínicos pivotales publicados, como el estudio MELODY o el HARMONIE, demuestran una reducción significativa de las IRVB-MA VRS + en lactantes inmunizados con Nirsevimab. La diferencia de significación entre los ensayos pivotales y el estudio presente, puede estar relacionada con varias razones. En primer lugar, en las diferencias en el tamaño muestral (de varios miles en los ensayos clínicos y de cerca de 500 en este estudio). También en los criterios de inclusión en el estudio, ya que los ensayos clínicos evalúan infecciones confirmadas por VRS en condiciones controladas mientras que nuestro estudio incluye IRVB-MA de cualquier etiología y en un contexto de práctica clínica real. Hemos encontrado una alta prevalencia (>70%) de niños que acuden a escuela infantil y 50% con hermanos. Estos datos no se encuentran recogidos en los ensayos clínicos por lo que no podemos valorar su impacto en las diferencias encontradas. Se supone que, al ser estudios aleatorizados, no tendrá un efecto, pero no tenemos certeza al respecto ni se sabe cuántos niños en los ensayos clínicos acudieron a escuela infantil.

Respecto a una menor tendencia a padecer infección grave (hospitalización, ingreso en UCIP y necesidad de alto flujo) en el grupo de pacientes inmunizados, especialmente en los primeros 6 meses de vida, estos hallazgos son concordantes con los ensayos clínicos pivotales publicados, como el estudio HARMONIE en el cual se observó una reducción del riesgo de hospitalización por IRVB-MA VRS + del 83% en pacientes inmunizados.

Al comparar los resultados obtenidos con la evidencia procedente de estudios observacionales en vida real tras la implementación de Nirsevimab, se observa una tendencia similar.

El estudio NISRSE-GAL, un estudio poblacional realizado en Galicia con decenas de miles de participantes tras la implementación de la vacuna con Nirsevimab de manera

universal, se observó una reducción del 46% de las hospitalizaciones por bronquiolitis en lactantes y del 70% en hospitalizaciones por IRVB-MA VRS +.

Los resultados de nuestro estudio muestran una magnitud del efecto similar, pero sin significación estadística, lo que puede explicarse por las diferencias en el tamaño muestral.

En conclusión, los resultados sugieren que el efecto beneficioso de la inmunización con Nirsevimab es más evidente en la prevención de infecciones respiratorias graves que en la reducción de la incidencia de estas, siendo el efecto más evidente durante los primeros 6 meses de vida, periodo que coincide con la vida media del fármaco y con la etapa de mayor vulnerabilidad de los lactantes.

FORTALEZAS

Respecto a las fortalezas de este estudio, cabe destacar que nos proporciona un conocimiento real del número de IVRB-MA, hospitalizaciones y necesidad de UCIP durante el primer año de vida, dato muy variable en la literatura médica. Otra fortaleza es el seguimiento prolongado a un año, que ha permitido estudiar el posible efecto protector de la inmunización con Nirsevimab más allá de la vida media esperada del fármaco ya que la mayoría de los ensayos publicados estudian la eficacia en los primeros meses de vida.

Otra fortaleza de este estudio para tener en cuenta es el análisis de las IRVB-MA de cualquier etiología, incluida en el objetivo principal, que difiere de los objetivos del resto de ensayos publicados. Al estudiar la incidencia de IRVB-MA de cualquier etiología y no solo las VRS+, aporta una evaluación global de la reducción del riesgo de infección respiratoria en lactantes, lo que resulta especialmente relevante desde el punto de vista asistencial.

Otro aspecto para recalcar de este estudio es la evaluación de los indicadores de gravedad de los episodios, ya que no se limita a ser un estudio de incidencia, sino que aporta el análisis del desenlace clínico. Esto ha sido de gran importancia ya que los resultados más significativos del estudio se han encontrado en la reducción del riesgo de enfermedad grave más que en la reducción de la incidencia.

Otro aspecto para tener en cuenta aporta un valor añadido al estudio, es la recogida exhaustiva de los datos clínicos, que además de revisar las historias clínicas tanto en Selene como en Horus, se ha realizado un seguimiento telefónico de los pacientes. Esto

ha permitido no solo verificar la información recogida en los programas, sino identificar otros eventos que fueron atendidos en el ámbito privado o en otras comunidades autónomas.

LIMITACIONES

En cuanto a las limitaciones del estudio, cabe destacar en primer lugar el tamaño muestral. Inicialmente se estimó que sería suficiente, considerando datos de cohortes publicadas previamente, pero el tamaño del efecto ha sido menor del esperado por lo que la significación estadística de algunas de las variables ha sido limitada. El tamaño del efecto es menor del esperado porque en los ensayos clínicos, el análisis se limita a la infección por VRS (reducción en los ingresos del 70% aproximadamente a los 6 meses) y en este estudio incluye IVRB-MA de cualquier causa (reducción en los ingresos a los 6 meses del 50% y del 30% al año). Estos datos cuadran con la idea de que aproximadamente el 60-70% de los casos que precisan ingreso son causados por VRS.

En segundo lugar, al tratarse de un estudio que se ha realizado en un solo centro, puede limitar la extrapolación de los resultados a otras poblaciones.

Por último, al tratarse de un estudio basado en la revisión de historias clínicas electrónicas, existe la posibilidad de sesgos tanto de información como de registro.

A pesar de las limitaciones del estudio, los resultados aportan información relevante sobre el impacto de la vacunación con Nirsevimab en condiciones de práctica real. Los resultados obtenidos son consistentes con una menor incidencia y sobre todo gravedad de los episodios en los lactantes inmunizados, que es más evidente en los primeros 6 meses de vida.

Estos hallazgos son coherentes y coinciden con la literatura publicada hasta el momento, Con los resultados obtenidos en este estudio, se plantean nuevas líneas de investigación, que podrían contribuir a definir las estrategias de prevención de IRVB-MA VRS+ en la población pediátrica. En primer lugar, sería de interés estudiar en detalle la duración del efecto de la inmunización con Nirsevimab, planteando un estudio con mayor tamaño muestral del que se puedan obtener resultados significativos, con el objetivo de plantear la necesidad de una segunda dosis de vacuna que proteja más allá de los primeros 6 meses de vida, sobre todo en pacientes con riesgo de enfermedad grave.

Por otro lado, sería relevante continuar con la investigación presente sobre el coste-efectividad, ya que en general, los modelos económicos actuales sugieren que la implantación de la inmunización con Nirsevimab es una estrategia coste-efectiva especialmente en poblaciones de riesgo y con alta carga de enfermedad. Sin embargo, estos resultados dependen del precio del fármaco y de las diferentes estrategias de implementación. Asimismo, algunos estudios plantean que la combinación de otras estrategias preventivas, como la vacunación materna, podrían optimizar el beneficio.

7. CONCLUSIONES

Basándonos en los resultados de este estudio, podemos sacar las siguientes conclusiones:

1. La inmunización con Nirsevimab en lactantes durante su primer año de vida no se asoció a una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de IRVB-MA por cualquier causa.
2. Se observó una menor tendencia a la hospitalización IRVB-MA en lactantes inmunizados durante el primer año de vida.
3. La inmunización con Nirsevimab se asoció a menos ingresos en Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos y menos necesidad de alto flujo, lo que sugiere un efecto protector del Nirsevimab para las formas graves de enfermedad.
4. El efecto protector del Nirsevimab parece más marcado en los primeros 6 meses de vida, coincidiendo con el periodo de vida media farmacocinética y con el periodo de mayor vulnerabilidad de los lactantes.
5. Son necesarios estudios con mayor tamaño muestral y mayor número de eventos para poder demostrar estas diferencias con significación estadística.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus: a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol. 2013;45(3):331-79.

2. Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory syncytial virus: infection, detection, and new options for prevention and treatment. Clin Microbiol Rev. 2017;30(1):277-319.

3. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. Pediatr Rev. 2014;35(12):519-30.

4. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. 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):2047-64.

5. Shang Z, Tan S, Ma D. Respiratory syncytial virus: from pathogenesis to potential therapeutic strategies. Int J Biol Sci. 2021;17(14):4073-91.

6. Francisco L, Cruz-Cañete M, Pérez C, Couceiro JA, Otheo E, Launes C, et al. Nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in children: statement of the Spanish Society of Paediatric Infectious Disease (SEIP). An Pediatr (Engl Ed). 2023;99(4):257-63.

7. Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial (VRS) [Internet]. Madrid: Gobierno de España; 2023 [citado 2024 Oct 24]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comotrabajamos/docs/Nirsevimab_2023.pdf

8. Ministerio de Sanidad. Virus respiratorio sincitial (VRS): información para ciudadanos [Internet]. Madrid: Gobierno de España [citado 2024 Oct 23]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/vacunas/ciudadanos/vrs.htm

9. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. N Engl J Med. 2022;386(9):837-46.

10. Sumsuzzman DM, Shi C, Langley JM, Moghadas SM. Nirsevimab against hospitalizations and emergency department visits for lower respiratory tract infection in infants: a meta-analysis. JAMA Pediatr. 2025.
11. Hutton DW, Owusu-Edusei K, Grosse SD, et al. Cost-effectiveness of nirsevimab for prevention of respiratory syncytial virus in infants. JAMA Netw Open. 2024;7(2).
12. Riccò M, Ferraro P, Peruzzi S, et al. Cost-effectiveness of nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus infection in infants: a systematic review. Vaccines (Basel). 2024;12(3):245.

9. ANEXOS

Anexo 1. Resolución del Comité

Hospital Universitario de Getafe
SaludMadrid

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm) DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE

D. Óscar Peñuelas Rodríguez, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de Getafe

CERTIFICA:

Que este Comité en su reunión del día jueves, 30 de octubre de 2025 (A10/25) ha evaluado la documentación presentada por Dña. Blanca Gutiérrez Polo, correspondiente al Trabajo fin de Grado titulado: **"Impacto del Nirsevimab para la prevención de infecciones respiratorias de vías bajas médicamente atendidas de cualquier etiología en recién nacidos durante el primer año de vida".**

- **Protocolo:** *Versión 2.0, 24 de septiembre de 2025*

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.

Por ello, este Comité emite **Informe Favorable** sobre la realización de dicho Trabajo fin de Grado a, Dña. Blanca Gutiérrez Polo, alumna del Grado de Medicina de la Universidad Europea de Madrid, como Investigadora Principal y cuyo tutor es el Dr. Alfredo Tagarro García, del Hospital Universitario Infanta Sofía.

Lo que firmo en Getafe, a 30 de octubre 2025.

Anexo 2. Tabla de variables

VARIABLES PRINCIPALES	**CLASIFICACIÓN**	**EXPLICACIÓN**
Infección respiratoria de vías bajas de cualquier causa médicamente atendida	Cualitativa nominal dicotómica	Sí: IRVBMA de cualquier causa No: No IRVBMA de cualquier causa
Inmunización con Nirsevimab	Cualitativa nominal dicotómica	Sí: inmunización con Nirsevimab No: no inmunización con Nirsevimab
VARIABLES SECUNDARIAS	**CLASIFICACIÓN**	**EXPLICACIÓN**
FR para VRS	Cualitativa	Prematuridad <37s Cardiopatías hemodinámicas Enfermedad pulmonar crónica (excluyendo asma) Inmunodeficiencias Guardería Tabaquismo pasivo Hermanos
Fecha de IVRBMA	Cuantitativa ordinal	
Temporada	Cualitativa nominal dicotómica	22-23 o 23-24
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Varón / Mujer
Diagnóstico clínico	Cualitativa	Bronquiolitis Bronquitis Neumonía

		Broncoespasmo IVRB inespecífica
Ingreso por IVRB por cualquier causa a los 180 días	Cualitativa nominal dicotómica	Sí: el paciente ha sido ingresado por IVRB por cualquier causa en los primeros 180 días No: el paciente no ha sido ingresado por IVRB por cualquier causa en los primeros 180 días
Ingreso por IVRB por cualquier causa a los 360 días	Cualitativa nominal dicotómica	Sí: el paciente ha sido ingresado por IVRB por cualquier causa a los 360 días No: el paciente no ha sido ingresado por IVRB por cualquier causa a los 360 días
Ingreso por IVRB VRS + a los 180 días	Cualitativa nominal dicotómica	Sí: el paciente ha sido ingresado por IVRB VRS + a los 180 días No: el paciente no ha sido ingresado por IVRB VRS + a los 180 días
Ingreso por IVRB VRS + a los 360 días	Cualitativa nominal dicotómica	Sí: el paciente ha sido ingresado por IVRB VRS + a los 360 días No: el paciente no ha sido ingresado por IVRB VRS + a los 30 días

Ingreso en UCIP por IVRB VRS + a los 180 días	Cualitativa nominal dicotómica	Sí: el paciente ha necesitado ingreso en la UCIP por IVRB VRS+ a los 180 días No: el paciente no ha necesitado ingreso en UCIP a los 180 días
Ingreso en UCIP por IVRB VRS+ a los 360 días	Cualitativa nominal dicotómica	Sí: el paciente ha necesitado ingreso en UCIP por IVRB VRS+ a los 360 días No: el paciente no ha necesitado ingreso en UCIP por IVRB VRS+ a los 360 días
Necesidad de alto flujo VRS+	Cualitativa nominal dicotómica	Sí: el paciente ha necesitado alto flujo No: el paciente no ha necesitado alto flujo

Anexo 3. Declaración sobre el uso de Chatgpt y herramientas de IA

Yo, Blanca Gutiérrez Polo, estudiante del Grado en Medicina y autor/a del Trabajo Fin de Grado titulado:

"Impacto del Nirsevimab para la prevención de infecciones respiratorias de vías bajas médicamente atendidas de cualquier etiología en recién nacidos durante el primer año de vida" declaro que:

1. **Uso no permitido:**

- No he utilizado ChatGPT ni otras herramientas de inteligencia artificial para realizar análisis estadísticos, procesar datos, ni para elaborar de forma automática el contenido principal del Protocolo.
- El diseño metodológico, la recogida y análisis de los datos, así como la redacción científica del trabajo, son fruto de mi propio esfuerzo académico.

2. **Uso permitido:**

Reconozco que he podido emplear ChatGPT y/o herramientas similares exclusivamente como apoyo en:

- Mejora de la redacción y claridad del texto.
- Resolución de dudas conceptuales o terminológicas.

3. **Responsabilidad académica:**

- Soy plenamente responsable de todo el contenido de este Trabajo Fin de Grado.

Garantizo que las ideas, aquí presentados reflejan mi propio trabajo, y que cualquier recurso bibliográfico utilizado ha sido adecuadamente citado siguiendo las normas de la universidad.

En Madrid, a 10 de marzo de 2026

Firma del/de la estudiante: _____