



Recomendaciones de la Sociedad Panameña de Pediatría

INMUNIZACIÓN CONTRA VSR EN MENORES DE 1 AÑO

INTRODUCCIÓN

Carga de la enfermedad

El impacto de la infección respiratoria por VRS puede ser medido y descrito de diferentes formas incluyendo frecuencia, morbilidad, hospitalizaciones y desenlaces graves, así como por el costo económico directo e indirecto, teniendo en cuenta los días no laborados por los padres, y los años de vida perdidos por discapacidad entre otros ⁽¹⁾.

El VRS además de ser la primera causa de ITRI (neumonía y bronquiolitis) con alta tasa de hospitalizaciones y muertes en menores de cinco años, se asocia a episodios sibilantes recurrentes en la infancia y la niñez cuando ocurre la infección en los primeros meses de vida, y aunque aún es tema controversial, potencialmente se asocia con el desarrollo de asma ⁽¹⁾.

La tasa de mortalidad hospitalaria relacionada a VRS está directamente relacionada con el nivel socioeconómico del país evaluado; los países con medianos y bajos ingresos registran tasas más altas que los países de altos ingresos: 1.8 (95%, IC 0.5-3.1) por 100 niños y 0.1 (95%, IC 0.1-0.2) por 100 niños por año respectivamente, siendo la población menor de un año la más afectada, con concentración de más del 95% del total de todas las muertes ⁽¹⁾.

Debido a la alta carga de la enfermedad, consideramos que la prevención de la infección por VRS debe ser una prioridad dentro de las políticas de salud pública en nuestro país.

Epidemiología y estacionalidad en el país

La vigilancia de la enfermedad causada por VRS en nuestro país presenta variaciones según la región de salud y la institución a la que asiste al paciente. A nivel de MINSA los reportes obtenidos son resultado de la vigilancia pasiva y sitios centinela de influenza (casos de bronquiolitis, neumonía y bronconeumonía), lo cual podría implicar un subregistro de casos. A nivel de hospitales pediátricos de referencia (por ejemplo, el Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel), se vigila IRAG (Infección Respiratoria Aguda Grave, definida como fiebre, asociada a síntomas respiratorios que requieren hospitalización). Consideramos muy oportuno destacar que actualmente el reporte de casos de VRS no es de notificación obligatoria, excepto que se produzca una muerte por este virus.

Según los datos presentados en diferentes reuniones científicas, podemos observar que en el país a nivel de las instalaciones del MINSA hay reporte de casos de bronquiolitis a lo largo de todo el año. En base a evidencia internacional, sabemos que el VRS es causante de aproximadamente el 70%-80% ⁽¹¹⁾ de los casos de bronquiolitis en niños pequeños, podemos inferir que el virus circula



en nuestro país durante todo el año, aunque es evidente en los reportes un pico de circulación entre los meses de Julio y noviembre.

Según datos del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel (HNJRE), hay aislamiento de VRS durante todo el año con un pico de circulación entre los meses de julio a diciembre. En 2023 (n=276 casos confirmados) los más afectados fueron los niños menores de 6 meses (43.1% de los casos), seguidos por el grupo de edad de 1 a 2 años (29.7%) y por último los niños de 6 a 12 meses (18.1%). Aproximadamente el 10-20% de los pacientes que ingresan con diagnóstico de IRAG requieren tratamiento en la unidad de cuidados intensivos y en general son pacientes que presentan alguna enfermedad de base. En dicho hospital, la mortalidad fue de aproximadamente 1.2% anual, y durante el 2023 se reportaron 7 muertes por VRS en el HNJRE ⁽¹⁰⁾.

Por lo expuesto anteriormente consideramos fundamental actualizar las guías de vigilancia de virus respiratorias, incluyendo la búsqueda activa del VRS a nivel ambulatorio y hospitalario y el reporte obligatorio de esta enfermedad, para poder medir el impacto de la estrategia de prevención que se adopte en el país.

Antecedentes de Aprobación de las diferentes estrategias para la prevención del VRS

En noviembre del año 2022, la Agencia Europea de Medicina (EMA por sus siglas en inglés) expidió la aprobación de Nirsevimab, un anticuerpo monoclonal de larga duración para la prevención de infección por VRS. En julio del 2023 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos también aprueba dicho medicamento, y en agosto del mismo año, el Comité Asesor en Prácticas de Vacunación (ACIP) publica sus recomendaciones.

En agosto del 2023, la FDA y la EMA aprueban la vacuna RSVpreF (Abrysvo, Pfizer Inc.) para embarazadas entre las 32 y 36 semanas de gestación (FDA) y entre la semana 24-36 (EMA) con indicación de dosis única para prevenir la enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VRS en bebés menores de 6 meses. Esta es ratificada el 22 de septiembre de 2023 por ACIP y el Centro para el control y prevención de enfermedades (CDC) de los Estados Unidos.

RESUMEN DE EVIDENCIA

Nirsevimab

El Nirsevimab es un *anticuerpo monoclonal* de duración prolongada, se administra en una única inyección confiriendo una protección que dura al menos cinco meses, en comparación con las inyecciones mensuales del palivizumab, otro producto monoclonal contra el VRS. El personal de salud debe centrarse en la administración de nirsevimab en la primera semana de vida para los bebés nacidos poco antes y durante la temporada de circulación viral. La administración puede ser durante la hospitalización luego del nacimiento o en el ámbito ambulatorio ⁽²⁾.



Los estudios realizados han demostrado que es un medicamento eficaz y seguro, con resultados combinados de los estudios de fase IIb y III documentando una reducción del 79.5% en las atenciones médicas por infección respiratoria baja por VRS (95%IC=65.9-87.7), del 77.3% en las hospitalizaciones por infección respiratoria baja por VRS (95%IC=50.3-89.7), y del 86.0% para la enfermedad muy severa por VRS (95%IC=62.5-94.8). Nirsevimab fue también asociado con una reducción del riesgo relativo de atenciones médicas por infección respiratoria baja de toda causa y hospitalizaciones por patología respiratoria de toda causa ⁽³⁾.

El nirsevimab ha demostrado ser seguro para su uso en bebés pretérminos, de término, y en bebés con enfermedad de base, sin presencia de efectos adversos sistémicos severos o no severos distintos a los observados con el uso de placebo ⁽⁴⁻⁶⁾.

El primer país de Europa que empezó a usar Nirsevimab fue España. En Galicia, el 97.5% de los niños menores de 6 meses recibió el anticuerpo y se monitorea semanalmente con actualización de datos ⁽⁸⁾. Las hospitalizaciones por neumonía o bronquiolitis asociadas con VSR cayeron en un 80% en el grupo de niños que recibió Nirsevimab. Otras regiones de España están revelando cifras similares de protección, al igual que Luxemburgo y Austria. Por último, según datos recientes de Estados Unidos, la eficacia de nirsevimab fue del 90 % (IC del 95 % = 75 %–96 %) contra la hospitalización asociada al VRS con una mediana de tiempo desde la recepción hasta la aparición de los síntomas de 45 días. Esta estimación temprana de la eficacia respalda las recomendaciones existentes para la prevención de la enfermedad grave por VRS en lactantes en su primera temporada de VRS. ⁽¹⁵⁾

Chile es el primer país en la región de América Latina que iniciará la inmunización con este anticuerpo monoclonal a todos los recién nacidos y lactantes menores de 6 meses a partir de abril-mayo de 2024. Se deberá evaluar el impacto y efectividad en este país.

Recomendaciones de uso:

- (1) A los lactantes < 6 meses nacidos durante o entrando en su primera temporada de RSV se le aplica 1 dosis de nirsevimab (50 mg por lactantes < 5 kg y 100 mg para lactantes > 5 kg);
- (2) A los niños de 8 a 19 meses, quienes tienen un mayor riesgo de enfermedad grave por VRS, se recomienda que en su segunda temporada de RSV reciba 1 dosis de nirsevimab (200 mg).
- (3) Poblaciones de riesgo considerados para el uso de nirsevimab luego de los 6 meses de edad:
 - a. Paciente pretérmino que nace antes de las 32 semanas de gestación con enfermedad pulmonar crónica (EPC), definida como aquellos pacientes que ameritan suplemento de oxígeno con concentraciones de FiO₂ mayores a 0.21 por los primeros 28 días de vida y que después de los 6 meses, aún requieren uso crónico de corticoesteroides, diuréticos u oxígeno suplementario.



- b. Pacientes con inmunosupresión severa.
 - c. Pacientes con fibrosis quística del páncreas con EPC definida como hospitalización por exacerbación pulmonar el primer año de vida o imágenes de tórax anormales o con bajo peso para talla (menor al percentil 10).
- (4) A pesar de los pocos datos disponibles de estudios clínicos, Nirsevimab no debe interferir con la respuesta inmune a otras vacunas, la coadministración de nirsevimab con las vacunas de los esquemas nacionales de inmunización no aumenta los eventos adversos comparados con la administración de vacuna sola y por lo tanto puede administrarse de forma simultánea con otras vacunas según la edad del paciente.

Vacunación Materna

La *vacuna bivalente* RSVpreF, contiene glicoproteínas F de prefusión estabilizadas de RSV A y RSV B y está aprobada como una dosis única intramuscular de 0,5 ml administrada durante 32 a 36 semanas de gestación ⁽⁷⁾.

Se recomienda que la vacuna materna contra VRS no sea aplicada durante eventos de enfermedad severa, y está contraindicada en población con reacción alérgica severa a algún componente de la vacuna. El uso de la vacuna contra VRS en embarazos subsecuentes debe ser estudiado, ya que no hay suficientes datos para recomendarla o conocer su eficacia en dosis subsecuentes ⁽¹⁾.

Los estudios para la aprobación de la vacuna documentan una eficacia del 51.3% (29.4-66.8%) contra las atenciones por infección respiratoria baja por VRS, y del 56.8% (10.1-80.7%) en las hospitalizaciones por infección respiratoria baja por VRS. La vacuna demostró ser eficaz contra los casos severos del tracto respiratorio inferior por VRS a los 90 días, el periodo que tiene mayor riesgo el lactante de presentar una infección severa y ser hospitalizado. La protección se extiende hasta los 6 meses del lactante. Al evaluar todas las causas de infección respiratoria por cualquier etiología a los 180 días la vacuna no demostró eficacia, en parte porque el estudio se realizó durante la pandemia y por esto la circulación de COVID pudo haber tenido un impacto en ese hallazgo.

La vacuna ha demostrado ser segura para su uso en la mujer embarazada, sin presencia de efectos adversos sistémicos severos o no severos distintos a los observados con el uso de placebo. En los estudios principales se documentó una tendencia al aumento de los partos prematuros al comparar el grupo que recibió vacuna entre las 24 y 36 semanas de gestación y el que recibió placebo (5.6% vs 4.7%). Las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas, sin embargo, un estudio fase III de una vacuna similar de otra compañía farmacéutica tuvo que ser detenido por un aumento en los nacimientos prematuros. A pesar de que los miembros de la ACIP consideran que no hay suficientes datos para poder determinar el riesgo o la seguridad de la vacuna, se modifica el rango de edad para la aplicación de la vacuna a



mujeres embarazadas, y se define que esta sea recibida entre las 32 y 36 semanas de gestación. También, fueron observados un número mayor de casos de desórdenes hipertensivos en las mujeres que recibieron vacunación en comparación con el uso de placebo (1.7% vs. 1.4%), sin ser estos estadísticamente significativos. Por esta razón, la FDA solicita la realización de estudios post comercialización para continuar estudiando ambos eventos⁽¹⁾.

Las valoraciones de costo-efectividad en diferentes países, han documentado ser una estrategia relativamente beneficiosa⁽⁷⁾. En países latinoamericanos (Argentina, Brasil y Chile), se han realizado análisis farmacoeconómicos con la vacuna materna RSVpreF para la prevención de VRS en población infantil, en donde esta estrategia de vacunación ha demostrado ser potencialmente costo-efectiva, así como generar posibles ahorros importantes a los sistemas nacionales de salud (directos e indirectos) y un eventual impacto positivo en salud pública⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Recomendaciones para el uso de vacunación materna:

- (1) Debe administrarse a personas embarazadas a partir de las 32 semanas de gestación.
- (2) De acuerdo con las Pautas generales de mejores prácticas para la inmunización de los CDC, la vacuna materna RSVpreF se puede administrar a personas embarazadas con otras vacunas recomendadas, como las vacunas contra el tétanos, la difteria y la tos ferina (Tdap), la influenza y la COVID-19, sin importar el momento, incluida la vacunación simultánea en diferentes sitios anatómicos el mismo día.
- (3) Actualmente, no hay datos disponibles sobre la eficacia de la primera dosis de por vida para proteger a los bebés nacidos después de embarazos posteriores ni sobre la seguridad de dosis adicionales administradas durante embarazos posteriores. Se necesitan datos adicionales para determinar si están indicadas dosis estacionales adicionales durante embarazos posteriores, y el ACIP podría actualizar las recomendaciones en el futuro, a medida que los datos estén disponibles.

RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD PANAMEÑA DE PEDIATRÍA (SPP)

La población ideal por considerar para las estrategias de prevención contra VRS en Panamá, tanto para nuevos anticuerpos monoclonales como para vacunación materna, deberían ser estrategias universales dirigidas a toda la cohorte de nacimientos para lograr obtener el mayor beneficio en el corto y largo plazo. Teniendo en cuenta la circulación durante todo el año del virus y su mayor incidencia entre los meses de julio y noviembre, planteamos como alternativa el uso de las estrategias de prevención durante los meses de junio a diciembre, para proteger a los niños durante la temporada de máxima circulación viral.

Habiendo revisado exhaustivamente la evidencia científica disponible, *consideramos que el uso de nirsevimab como protección contra el VSR*, en términos de eficacia contra infección del tracto respiratorio inferior, hospitalización y enfermedad grave por VSR, mayor duración de la protección



(hasta al menos 6 meses después de la aplicación) y adecuado perfil de seguridad tanto para bebés prematuros como recién nacidos de término y bebés con comorbilidades, *es una excelente estrategia*.

Al momento de decidir la estrategia a implementar en el país, consideramos fundamental contar con estudios de costo-efectividad locales, y al tratarse de un medicamento es prioritario definir el Programa que será el encargado de realizar la compra y manejo del inventario, el recurso humano y definir aspectos logísticos de la administración, con el fin de garantizar un acceso equitativo y la sostenibilidad a largo plazo para alcanzar los beneficios esperados a nivel poblacional. Cabe destacar que la inmunización pasiva en Panamá puede ser flexible según la estacionalidad, pues podría administrarse al nacer o en los meses siguientes, protegiendo a los prematuros y otorgando una dosis adicional en el segundo año a niños de riesgo.

Este anticuerpo monoclonal, se almacena a 2-8 °C, y es estable a temperatura ambiente (20-25 °C) por un máximo de 8 horas. Adicionalmente, a pesar de los pocos datos disponibles de estudios clínicos, nirsevimab no debe interferir con la respuesta inmune a otras vacunas. Según recomendaciones de grupos de expertos, la coadministración de este anticuerpo monoclonal con las vacunas de los esquemas nacionales de inmunización no aumenta los eventos adversos comparados con la administración de vacuna sola y por lo tanto puede administrarse de forma simultánea con otras vacunas según la edad del paciente ⁽¹⁾, como, por ejemplo: hepatitis B al nacer o BCG. Consideramos este dato de fundamental importancia ya que el anticuerpo monoclonal podría administrarse en todas las maternidades del país, antes del egreso del recién nacido o en las instalaciones de salud que dan seguimiento a los bebés durante los primeros 6 meses de vida. Por último, nos parece importante destacar, que la gran mayoría de los partos en el país ocurren a nivel hospitalario (aproximadamente el 95%) aunque existen disparidades entre regiones (la atención hospitalaria del parto es del 98% en la Región Metropolitana de Salud, pero sólo alrededor del 60% en la Región de Guna Yala).

Por otro lado, la vacunación materna entre las 32 y 36 semanas de gestación que ha demostrado una buena eficacia en la prevención de infección respiratoria baja y hospitalizaciones por VRS, con un adecuado perfil de seguridad; además de que en las valoraciones de costo-efectividad ha demostrado ser una estrategia relativamente beneficiosa para la protección contra el VSR. Respecto a esta estrategia, consideramos fundamental mejorar el control del embarazo y contar con una robusta campaña de educación y divulgación entre profesionales de salud para mejorar las coberturas de vacunación en embarazadas. Según el informe de coberturas vacunales del 2022, las coberturas en este grupo poblacional se encuentran en 79.4% para influenza y 72.5% para Tdap.

En caso de que se decida adoptar una estrategia mixta de protección, compartimos nuestras recomendaciones al respecto.



Guía clínica actualizada para el uso de una estrategia conjunta de prevención contra el VSR

Se recomienda la vacunación materna RSVpreF universal durante el embarazo entre las 32 y 36 semanas de gestación o la inmunización con nirsevimab para bebés menores de 6 meses para prevenir las IVRI asociadas al RSV en bebés. La implementación de esta estrategia requiere un plan de comunicación que contemple a la comunidad, a los profesionales de la salud y en especial a las embarazadas y madres jóvenes.

Se recomienda el uso de nirsevimab en lactantes < 6 meses, cuyas madres no hayan recibido la vacunación contra el VRS durante la gestación.

No se recomienda la administración de ambos productos, excepto en aquellas mujeres que recibieron la vacunación menos de 14 días previo al parto, o en condiciones que afecten la transferencia placentaria.

El personal de salud que atienden a personas embarazadas debe discutir las ventajas y desventajas relativas de la vacunación materna RSVpreF y nirsevimab, entendiendo que ambos productos son seguros y efectivos para prevenir infecciones por el VSR en los bebés menores de 6 meses ⁽⁹⁾. Adicionalmente, sugerimos considerar las preferencias de los pacientes al determinar si vacunar a la persona embarazada o confiar en la administración de nirsevimab al bebé.

	Vacunación Materna	Anticuerpo Monoclonal
Beneficios	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Provee protección inmediatamente luego del nacimiento ▪ Puede ser potencialmente más resistente a mutaciones del virus ▪ Se evita el pinchazo al bebé. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La duración de la protección puede ser más duradera. ▪ Puede proveer mayor cantidad de anticuerpos al bebé que si los recibe a través de la madre. ▪ Sin riesgos de eventos negativos durante la gestación.
Riesgos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La protección puede ser menor si el traspaso de anticuerpos maternos se ve alterado (ej.: inmunosupresión materna o bebé nacido poco tiempo después de la vacunación) ▪ Riesgo potencial de parto prematuro. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Disponibilidad limitada en temporadas posteriores (sostenibilidad a largo plazo de la intervención).

Cabe destacar que no existen estudios comparativos entre nirsevimab y vacunación materna. Por último, consideramos oportuno resaltar la importancia de:



- Mantener y reforzar la vigilancia epidemiológica para monitorear la circulación del virus en el país y otras enfermedades prevenibles por vacunas, para contribuir al conocimiento de la situación a nivel global.
- Mejorar las coberturas vacunales, de las vacunas actualmente incluidas dentro del esquema nacional de vacunación, y
- Asegurar la sostenibilidad a largo plazo desde el punto de vista logístico, programático y económico, de las nuevas estrategias que se adopten para obtener beneficios a largo plazo en la población objetivo.
- Continuar el monitoreo de la seguridad y eficacia a largo plazo de las nuevas estrategias de inmunización, así como la efectividad en condiciones de vida real en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Virus Respiratorio Sincitial en América Latina y el Caribe. Enero 2024. último acceso online el 19/03/2024: <https://slipe.org/web/wp-content/uploads/2024/01/SLIPE-GUIA-VRS-2024.pdf>
2. O'Leary ST, Yonts AB, Gaviria-Agudelo C, Kimberlin DW, Paulsen GC. Summer 2023 ACIP Update: RSV Prevention and Updated Recommendations on Other Vaccines. *Pediatrics*. 2023 Nov 1;152(5):e2023063955. doi: 10.1542/peds.2023-063955. PMID: 37641189.
3. Simoes EAF, Madhi SA, Muller WJ, Atanasova V, Bosheva M, Cabanas F, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(3):180-9
4. Wilkinks, D; et al. Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of the natural immune response to RSV infection in infants. *Nature Medicine*. Volume 29. May 2023. 1172–1179
5. Hammitt, L, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med* 386;9 nejm.org. March 3, 2022
6. Griffin MP, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020 Jul 30;383(5):415-425.
7. Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, et al. Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus–Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:1115–1122
8. Informe de seguimiento del VRS en Galicia. Datos hasta la semana 7 del año 2024 (18-02-2024). Último acceso online el 22/02/24 a través del link: <https://www.nirsegal.es/informe-es/ultimo-informe>



9. Proposed clinical considerations for maternal RSVPreF vaccine and nirsevimab. Respiratory Syncytial Virus Vaccines - Pediatric/Maternal Work Group Coronavirus and Other Respiratory Viruses Division National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Sept. 2023.
10. Boletín Epidemiológico N°1, febrero 2024. Servicio de Epidemiología. Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel (HNJRE). 2 febrero de 2024. Panamá, República de Panamá. Último acceso online el 26/02/2024 a través del link: <https://hn.sld.pa/wp-content/uploads/2024/02/Informe-anual-de-vigilancia-2023-final.pdf>
11. Mar Duelo Marcos. Bronquiolitis aguda: ¿seguimos la evidencia científica? Grupo de Vías respiratorias de la AEPap. Último acceso online el 26/02/23 a través del link: https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/congreso2020/77-86_bronquiolitis_aguda.pdf
12. Bolaños R, Falconi J, Araos R, Atwood M, Mendes D. Public Health Impact of Bivalent Respiratory Syncytial Virus Prefusion F (RSVpreF) Maternal Vaccine for Prevention of Respiratory Syncytial Virus In Infants In Chile. Poster presented at RSVVW'24 (8th Global ReSViNET Conference on Novel RSV Preventive and Therapeutic Interventions, Mumbai, India. 2024.)
13. Reyes-Ares L, Averin A, Zuccarino N, Guadalupe-Vega C, Kutrieb E, Quin E, et al. Cost-Effectiveness of Maternal RSVpreF for Prevention of Respiratory Syncytial Virus among Infants in Argentina. Poster presented at RSVVW'24 (8th Global ReSViNET Conference on Novel RSV Preventive and Therapeutic Interventions, Mumbai, India. 2024).
14. Ranzi A, Pachito D, Averin A, Atwood M, Mendes D. Health and Economic Impact of Bivalent Respiratory Syncytial Virus Prefusion F (RSVpreF) Maternal Vaccine for Prevention of Respiratory Syncytial Virus In Infants In Brazil. Poster presented at RSVVW'24 (8th Global ReSViNET Conference on Novel RSV Preventive and Therapeutic Interventions, Mumbai, India. 2024)
15. Moline HL, Tannis A, Toepfer AP, et al. Early Estimate of Nirsevimab Effectiveness for Prevention of Respiratory Syncytial Virus–Associated Hospitalization Among Infants Entering Their First Respiratory Syncytial Virus Season — New Vaccine Surveillance Network, October 2023–February 2024. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2024;73:209–214.

