



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Impacto de la campaña de inmunización pasiva con nirsevimab en 2023-24 en Castellón. Resultados finales



Eulalia Gregori-García^{a,b}, Juan Carlos Gascó-Laborda^b, Lledó Lluch-Bacas^b, Oscar Pérez-Olaso^c, Iris Gómez-Alfaro^c y Juan B. Bellido-Blasco^{b,d,e,*}

^a Servicio de Medicina Preventiva, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón, España

^b Sección de Epidemiología, Centro de Salud Pública de Castellón, Generalitat Valenciana, Castellón, España

^c Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Universitario La Plana, Vila-real, Castellón, España

^d Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón, España

^e CIBER-ESP grupo 41, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de agosto de 2024

Aceptado el 13 de noviembre de 2024

On-line el 20 de diciembre de 2024

Palabras clave:

Virus respiratorio sincitial

Incidencia

Nirsevimab

Impacto

Niños

R E S U M E N

Introducción: En la temporada 2023-2024 se recomendó en España la inmunización sistemática con el anticuerpo monoclonal nirsevimab. Se analiza el impacto que tuvo ese programa de inmunización en la población diana del programa.

Métodos: Estudio ecológico pre-post comparando la temporada 2023-24 vs la 2022-23. Se describe la variación en la incidencia por grupos de edad (0-5, 6-11 y 12-59 meses) y hospitalización. Se calcularon las tasas de incidencia y se estimaron los riesgos relativos (RR) para cada grupo.

Resultados: Los resultados fueron muy heterogéneos según el grupo de edad. En niños de 0-5 meses el RR fue de 0,16 (0,10-0,25); en los de 6-11 meses el RR fue de 0,90 (0,56-1,42), y en los de 12-59 meses el RR fue de 1,36 (1,06-1,74). El mayor descenso del riesgo fue en menores de 6 meses hospitalizados, con un RR de 0,13 (0,07-0,22).

Conclusión: Los resultados sustentan el impacto positivo que tuvo esa campaña, sobre todo en hospitalizaciones.

© 2024 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Impact of the passive immunization campaign with nirsevimab in 2023-24 in Castellón. Final results

A B S T R A C T

Keywords:

Respiratory syncytial virus

Incidence

Nirsevimab

Impact

Children

Introduction: In the 2023-2024 season, systematic immunization with the monoclonal antibody nirsevimab was recommended in Spain. The impact that this immunization program had on the target population of the program is analyzed.

Methods: Pre-post ecological study comparing 2023-24 vs 2022-23 season. The variation in incidence is described by age groups (0-5, 6-11 and 12-59 months) and hospitalization. Incidence rates were calculated and relative risks (RR) were estimated for each group.

Results: The results were very heterogeneous depending on the age group. In children 0-5 months old the RR was 0.16 (0.10-0.25); in those aged 6-11 months, RR of 0.90 (0.56-1.42); and in those aged 12-59 months, RR 1.36 (1.06-1.74). The greatest decrease in risk was in hospitalized children under 6 months, RR 0.13 (0.07-0.22).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bellido.jua@gva.es (J.B. Bellido-Blasco).

Conclusion: The results support the positive impact that this campaign had, especially on hospitalizations.

© 2024 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

A nivel mundial, el virus respiratorio sincitial (VRS) está considerado como el primer responsable de las hospitalizaciones por infecciones respiratorias de vías bajas en la infancia, y una de las principales causas de mortalidad asociada en lactantes. En los primeros 24 meses de vida, gran parte de la población infantil habrá sufrido una infección por VRS y un 14% requerirá atención médica¹.

En concreto en España, en la temporada 2022–2023, mediante el sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda (SiVIRA), para los niños menores de 5 años se estimaron un total de 259.013 casos de infección en atención primaria (tasas de 153,6 por 1.000 hab.) y 15.375 hospitalizaciones por VRS (tasa de 10,76 por 1.000 hab.)².

Dentro del arsenal preventivo frente al VRS, en octubre de 2022 se aprobó el uso de un nuevo anticuerpo monoclonal denominado nirsevimab. Un anticuerpo con eficacia probada en ensayos clínicos^{3,4} y con una reducción del 83,3% de las hospitalizaciones atribuidas a VRS y de las formas más graves de la enfermedad, estimada en estudios en condiciones de vida real^{5,6}.

Por todo ello, el Ministerio de Sanidad recomendó incorporar la inmunización pasiva sistemática con nirsevimab en la temporada 2023–2024 a todos aquellos menores de 6 meses nacidos entre el 1 de abril de 2023 y el 31 de marzo de 2024⁷.

El siguiente estudio tiene como objetivo analizar el posible impacto de nirsevimab en la temporada 2023–24 en los menores de 5 años de edad. Completa los resultados parciales y provisionales reportados previamente relativos a la disminución de casos observada específicamente en niños menores de 6 meses en la temporada 2023–2024 en Castellón⁸.

Métodos

Se realizó un estudio ecológico pre-post donde se incluyeron todos los casos de infección por VRS en menores de 5 años residentes en los dos departamentos de salud adscritos al Centro de Salud Pública de Castellón dentro de las temporadas 2022–23 y 2023–24. En este periodo no hubo cambios en los criterios de detección de casos ni en los métodos de laboratorio. Se consideró como caso toda detección positiva de ácido nucleico de VRS incluida en la Red Microbiológica Valenciana (RedMIVA). De manera adicional, para disponer de una perspectiva más amplia, se han revisado los casos reportados desde la temporada 2017–18.

Se definió como temporada al espacio de tiempo comprendido entre la semana 40 de un año y la semana 39 del siguiente. La temporada de interés fue la de 2023–2024, donde se implantó por primera vez el programa de inmunización sistemática contra el VRS con nirsevimab. Se tomó como referencia la temporada previa, 2022–23.

Para obtener los denominadores poblacionales necesarios para el cálculo de la incidencia, se consultó la aplicación Eolas de la Conselleria de Sanitat en menores de 5 años. La población de menores de 1 año se dividió por dos para disponer de una aproximación a la población de 0–5 y 6–11 meses.

Como variables se seleccionaron el sexo, la edad, la fecha de diagnóstico y la hospitalización en todos los casos. Los datos de las tres primeras variables se obtuvieron a partir de la RedMIVA, mientras que los relativos a la hospitalización fueron tomados de la historia

clínica electrónica. Los casos se estratificaron por edad y hospitalización. La edad se catalogó en tres grupos, correspondientes a 0–5 meses, 6–11 meses y 12–59 meses de edad.

Se calcularon las variaciones en la incidencia por grupo de edad y hospitalización en la temporada de interés vs la de referencia. Posteriormente, se estimaron las tasas de incidencia por 1.000 habitantes en cada estrato, y, a partir de ellas, los riesgos relativos y sus intervalos de confianza al 95%.

El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética e Investigación en medicamentos (CEIm) del Hospital General Universitario de Castellón.

Resultados

Durante el periodo de tiempo seleccionado para el estudio pre-post, se registraron un total de 489 casos de VRS en menores de 5 años: 285 correspondientes a la temporada 2022–2023 y 204 a la 2023–2024. Los porcentajes de varones fueron 57,7% y 54,5% ($p=0,06$); las medias de edad, 11,4 y 20,5 meses ($p<0,001$), y los porcentajes de hospitalización, 69,1% y 57,4% ($p<0,001$), respectivamente.

En la [tabla 1](#) se muestran el número de casos por temporada, el grupo de edad y el sexo. El porcentaje de mujeres fue inferior al de hombres, excepto en el grupo de 6–11 meses de la temporada 2023–24, aunque sin alcanzar la significación estadística al comparar con la temporada previa ($p=0,112$). En el conjunto de menores de 6 meses hubo una reducción de casos del 84% (de 137 a 22), en 6–11 meses apenas hubo cambio y en 12–59 meses hubo un incremento del 35% (de 110 a 148). Este patrón fue parecido, pero de distinta magnitud, en hospitalizados y no hospitalizados. La mayor reducción se dio en menores de 6 meses hospitalizados, que pasaron de 104 a 13, una reducción de 88%. En la [tabla 2](#) se muestran los casos desde 2017–18, por sexo y hospitalización.

La tasa de incidencia de VRS en menores de 5 años fue de 15,6 por 1.000 en la temporada 2022–23 y de 11,3 por 1.000 en 2023–24. Ahora bien, las tasas fueron muy heterogéneas según la edad. Así, en menores de 6 meses, para las dos temporadas consecutivas las tasas fueron 79,4 vs 12,8; en niños de 6–11 meses, 22,0 vs 19,7, y en niños de 12–59 meses, 7,4 vs 10,1. Estas tasas son muy inferiores a las publicadas por el SiVIRA², lo cual no debe sorprender si nos atenemos a los distintos métodos de estimación. En nuestro estudio consideramos exclusivamente los casos confirmados por laboratorio, y en SiVIRA se realiza una extrapolación de casos a partir del sistema de vigilancia centinela.

Los riesgos relativos estimados, para cada grupo de edad y estratificado por hospitalización, se muestran en la [tabla 3](#). La estratificación revela grandes diferencias por grupo de edad y hospitalización. La reducción del riesgo observada en la temporada 2023–24 se observó específicamente en el grupo de menores de 6 meses y no en el resto. Fue máxima en los menores de 6 meses hospitalizados, con una reducción del riesgo de 87%, correspondiente a un RR de 0,13 (IC 95%: 0,10–0,25). En los niños de 12–59 meses se observó un incremento en la incidencia.

Discusión

La mayoría de los casos registrados en ambos departamentos de salud de Castellón fueron varones, con una media de edad 9 meses

Tabla 1
Casos registrados de infección por virus respiratorio sincitial por temporada epidemiológica en menores de 5 años por grupos de edad y sexo en las temporadas 2022-23 y 2023-24

Edad (meses)	Temporada 2022-23				Temporada 2023-24				p (χ^2)
	Hombre	Mujer	Total	% mujer	Hombre	Mujer	Total	% mujer	
< 6	89	48	137	35%	14	8	22	36%	0,904
6-11	25	13	38	34%	16	18	34	53%	0,112
12-59	61	49	110	45%	78	70	148	47%	0,662
Total	175	110	285	39%	108	96	204	47%	0,062

Tabla 2
Casos registrados de infección por virus respiratorio sincitial por temporada epidemiológica en menores de 5 años por sexo y hospitalización desde la temporada 2017-18 a 2023-24

Hospitalización	Sexo	Temporada epidemiológica						
		2017-18	2018-19	2019-20	2020-21 COVID-19	2021-22	2022-23	2023-24
No hospitalizados	Hombre	7	9	7	0	17	48	39
	Mujer	14	3	16	0	14	40	48
	Total	21	12	23	0	31	88	87
Hospitalizados	Hombre	98	109	71	0	58	127	69
	Mujer	63	82	73	0	50	70	48
	Total	161	191	144	0	108	197	117
Todos	Hombre	105	118	78	0	75	175	108
	Mujer	77	85	89	0	64	110	96
	Total	182	203	167	0	139	285	204

Tabla 3
Casos de infección por VRS en menores de 5 años registrados durante las temporadas 2022-23 y 2023-24, por temporada, edad (3 grupos) en total, no hospitalizados y hospitalizados

Hospitalización	Edad (meses)	Temporada epidemiológica		Población		Tasa $\times$ 1.000		RR: 2024 vs 2023	Intervalos de confianza 95%		p
		2022-23	2023-24	2023	2024	2023	2024		L inferior	L superior	
No hospitalizado	< 6	33	9	1.726	1.723	19,1	5,2	0,27	0,13	0,57	0,0002
	6-11	10	13	1.726	1.723	5,8	7,5	1,30	0,57	2,97	0,529
	12-59	45	65	14.793	14.651	3,0	4,4	1,46	1,00	2,13	0,050
	Total	88	87	18.245	18.097	4,8	4,8	1,00	0,74	1,34	0,983
Hospitalizado	< 6	104	13	1.726	1.723	60,3	7,5	0,13	0,07	0,22	< 0,0001
	6-11	28	21	1.726	1.723	16,2	12,2	0,75	0,43	1,42	0,320
	12-59	65	83	14.793	14.651	4,4	5,7	1,29	0,93	1,78	0,124
	Total	197	117	18.245	18.097	10,8	6,5	0,60	0,48	0,76	< 0,0001
Todos	< 6	137	22	1.726	1.723	79,4	12,8	0,16	0,10	0,25	< 0,0001
	6-11	38	34	1.726	1.723	22,0	19,7	0,90	0,56	1,42	0,643
	12-59	110	148	14.793	14.651	7,4	10,1	1,36	1,06	1,74	0,016
	Total	285	204	18.245	18.097	15,6	11,3	0,72	0,60	0,86	0,0003

Se dan las tasas y los riesgos relativos (RR) con sus intervalos de confianza al 95% (L inferior; L superior) y valores p de significación estadística. Cálculos realizados con: Epidemilogy/Biostatistics Tools. Wayne W. LaMorte, MD, PhD, MPH. Boston University Medical Campus. <https://www.bumc.bu.edu/medlib/files/2018/06/LaMorte.xls> visitado.

mayor en la temporada 2022-23 que en la 2023-24. Estos datos coinciden con otros estudios de características similares realizados, donde la mayoría de casos, un 58%, fueron hombres, y donde en 2023-24 se experimentó un incremento en la media de edad, aunque algo inferior a la observada por nosotros^{9,10}. Durante 2023-24 el conjunto número de casos registrados se redujo en un 28% en comparación con la temporada anterior equivalente. Esta disminución fue muy diferente según el grupo de edad: máxima en menores de 6 meses (84%), seguida por el grupo de 6-11 meses (10%). Sin embargo, en los niños de más edad, de 12 a 59 meses, se experimentó un incremento del 36% en el número de casos. Estos hallazgos podrían atribuirse a la introducción de la inmunización frente a VRS con nirsevimab en los menores de 6 meses durante la temporada 2023-24. La reducción de casos en este grupo fue especialmente notable en hospitalizados (88%). El aumento de la incidencia en los niños mayores (los de 1 a 4 años) pudiera estar relacionada con la ausencia de circulación de VRS durante la pandemia, es decir, con la denominada «deuda inmunológica»¹¹. Estos resultados se encuentran en sintonía con

el estudio multicéntrico español de Lopez-Lacort et al.⁶, donde se observó una reducción de la hospitalización en menores de 9 meses del 70-84%, con el 74% en la Comunidad Valenciana por Estrella-Porter et al.¹², con el 90% reportado por Moline et al.⁹ en Estados Unidos, y con otros que van en el mismo sentido¹²⁻¹⁵. En nuestro trabajo preliminar⁸ la temporada 2023-24 no había concluido aún, si bien los resultados fueron similares a los obtenidos ahora, con una reducción de 89% en el número de casos menores de 6 meses hospitalizados. Por otra parte, la serie de casos de VRS en menores de 5 años desde la temporada 2017-18, que incluye el periodo de silencio epidémico durante la pandemia (temporada 2020-21), reveló un repunte de casos en 2022-23. Asimismo, se observó que la disminución de la incidencia de casos en menores de 6 meses se dio, y de forma muy acusada, en la temporada analizada aquí en detalle, 2023-24, y no en las anteriores. El predominio de casos en varones observado desde 2017-18, excepto en 2019-20, es un hecho que no se ha investigado a fondo en este estudio y seguramente merecería más atención.

El análisis más refinado presentado aquí, es decir, el de los riesgos relativos estimados a partir de la incidencia por temporadas, teniendo en cuenta los denominadores poblacionales, constataron estos mismos resultados. Solamente se observó una reducción del riesgo de hospitalizaciones estadísticamente significativa en los menores de 6 meses de edad, población diana del programa de inmunización con nirsevimab. De nuevo, mayor entre los hospitalizados que en los no hospitalizados.

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, son resultados de un estudio ecológico; por tanto, la interpretación debe hacerse desde esta perspectiva, evitando la falacia ecológica. En segundo lugar, no hay un grupo control de población de menos de 6 meses fuera del programa de inmunización con nirsevimab; no obstante, la reducción del riesgo se ha observado específicamente en la población diana y no en los niños más mayores, fuera del programa de inmunización, sin que hubiera ningún cambio en los criterios de detección y diagnóstico entre la temporada de interés (post) y la de comparación (pre). Por último, al no disponer de datos sobre la gravedad de los niños hospitalizados, no se puede discernir entre los ingresos consecuencia directa de la gravedad de la enfermedad y aquellos ingresados para prevenir un posible empeoramiento del estado de salud durante la infección por VRS.

En conclusión, estos resultados sustentan el impacto positivo de la inmunización pasiva sistemática con nirsevimab durante la temporada 2023–2024 en menores de 6 meses de edad para prevenir la infección, especialmente las hospitalizaciones por VRS.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Contribución

EGG, JCGL, JBBB concibieron el diseño del estudio; EGG, JCGL y JBBB realizaron el análisis epidemiológico y estadístico; LLB, OPO y IGA realizaron la búsqueda de información y confección de la base de datos; EGG escribió la primera versión del artículo. Todos los autores contribuyeron a la redacción y están de acuerdo con la versión remitida.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

Esther Silvestre-Silvestre, Noemí Meseguer-Ferrer y Viorica Rusen, enfermeras de la Salud Pública; Aurora Blasco-Mollá y

Marina Parra-Civera, microbiólogas del Hospital General Universitario de Castellón y del Hospital Universitario de la Plana, respectivamente.

Bibliografía

- Francisco L, Cruz-Cañete M, Pérez C, Couceiro JA, Otheo E, Launes C, et al. Nirsevimab para la prevención de la enfermedad por virus respiratorio sincitial en niños. Posicionamiento de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2023;99:257–63.
- Puma Olguin TC, Mazagatos C, Galindo-Carretero S, Vega-Piris L, Lozano-Álvarez M, Pérez-Gimeno G, et al. Epidemiología y carga de enfermedad por VRS en España. *SiVIRA, temporadas 2021–22 y 2022–23*. *BES*. 2024;32:21–35.
- Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants. *N Engl J Med*. 2023;389:2425–35.
- 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;386:837–46.
- Ruiz-Galiana J, Cantón R, de Lucas Ramos P, García-Botella A, García-Lledó A, Hernández-Sampelayo T, et al. Respiratory syncytial virus: A new era. *Rev Esp Quimioter*. 2024;37:134–48. <http://dx.doi.org/10.37201/req/147.2023>.
- López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Mira-Iglesias A, López-Labrador FX, Mengual-Chuliá B, Fernández-García C, et al. Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024. *Euro Surveill*. 2024;29. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.6.2400046>.
- Ministerio de Sanidad, España. Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023–2024 [consultado 7 Feb 2024]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Nirsevimab.pdf>
- Gascó-Labordá JC, Lluch-Bacas L, Pérez-Olaso O, Gómez-Alfaro I, Silvestre-Silvestre E, Blasco-Mollá A, et al. Cambios en la epidemiología de la infección por virus respiratorio sincitial con la pandemia, e impacto de la campaña de inmunización pasiva con nirsevimab en 2023–24 en Castellón. Resultados preliminares. *Enf Emerg*. 2024;23:7–13.
- Moline HL, Tannis A, Toepfer AP, Williams JV, Boom JA, Englund JA, 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;73:209–14.
- Ernst C, Bejko D, Gaasch L, Hannelas E, Kahn I, Pierron C, et al. Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalisations during the initial 2023/24 season in Luxembourg. *Euro Surveill*. 2024;29. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.4.2400033>.
- Billard MN, Bont LJ. Quantifying the RSV immunity debt following COVID-19: A public health matter. *Lancet Infect Dis*. 2023;23:3–5.
- Estrella-Porter P, Blanco-Calvo C, Lameiras-Azevedo AS, Juaneda J, Fernández-Martínez S, Gómez-Pajares F, et al. Effectiveness of nirsevimab introduction against respiratory syncytial virus in the Valencian Community: A preliminary assessment. *Vaccine*. 2024;42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.05.078>.
- Assad Z, Romain AS, Aupiais C, Shum M, Schrimpf C, Lorrot M, et al. Nirsevimab and hospitalization for RSV bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2024;391:144–54.
- Molina Gutiérrez MA, de Miguel Lavisier B, Ruiz Domínguez JA, García de Oteyza M, Velasco Molina VM, Gutiérrez Arroyo A, et al. Impact of nirsevimab immunization on RSV infections attended in the pediatric emergency department: First results in a tertiary hospital in Madrid. *Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2024;42:367–72.
- Coma E, Martínez-Marcos M, Hermosilla E, Mendioroz J, Reñé A, Fina F, et al. 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;109:736–41. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2024-327153>.