

# PROTOCOLO DE VIGILANCIA, PREVENCIÓN Y CONTROL DE BRONQUIOLITIS POR VRS EN LA COMUNIDAD DE MADRID

## Antecedentes

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la principal causa de infecciones en las vías respiratorias inferiores en la población infantil menor de un año, especialmente las relacionadas con bronquiolitis. Recientemente, se ha autorizado la comercialización de un anticuerpo monoclonal, nirsevimab, 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.

En España, las infecciones por VRS suponen anualmente una importante sobrecarga asistencial, tanto en los servicios de atención primaria como en los hospitales, incluyendo visitas a urgencias, ocupación de las plantas de hospitalización y de las unidades de cuidados intensivos pediátricos. La infección por VRS afecta fundamentalmente a los niños menores de un año y la mayoría de los niños que ingresan son menores de 3 meses. Considerando los datos del CMBD 2016-2021 en la Comunidad de Madrid (CM), la media de ingresos hospitalarios anuales por bronquiolitis en periodo prepandémico fue de 2738 casos. Los más afectados fueron los de 0 años (78,8% de los casos), seguidos de los de 1 a 4 años (16,1% de los casos). El resto de edades supusieron el 5,2% de los casos. La tasa de letalidad del periodo y para todas las edades fue de 0,24% (tasa de 0,03% en 0 años y de 5,07% en mayores de 65 años). En las temporadas pandémicas se observó un descenso de la incidencia como consecuencia de las medidas preventivas adoptadas frente al COVID-19. En la última temporada 2022-23 destaca el incremento en la incidencia que se sitúa por encima de los valores previos a los prepandémicos, especialmente en los grupos de 0 a 2 meses de edad. La incidencia más alta se aprecia en los niños menores de 1 año y, entre estos, en los de 1 mes de edad. La incidencia en menores de 1 año en la última temporada fue 1,5 y 2,3 veces mayor

que en la temporada anterior (en Atención Primaria y Especializada respectivamente) según la vigilancia centinela<sup>1</sup>.

El VRS se ha venido presentando en años pre-pandémicos con un claro patrón estacional, con una mayor incidencia en otoño-invierno (típicamente de octubre a marzo) y esta estacionalidad se ha recuperado en la temporada 2022-23. Las medidas de prevención deben ir dirigidas prioritariamente a los niños menores de 6 meses, donde se produce la mayor carga de enfermedad.

### Medidas preventivas

Hasta ahora, solo se disponía de un anticuerpo monoclonal (palivizumab) indicado únicamente en población pediátrica con riesgo muy elevado de desarrollar enfermedad grave por VRS. Tampoco se cuenta en la actualidad con vacuna frente a VRS para la población infantil, si bien hay algunos desarrollos que podrían estar disponibles en un plazo medio de tiempo.

Recientemente, se ha autorizado la comercialización de un anticuerpo monoclonal (nirsevimab) 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. Este anticuerpo está autorizado en la UE desde el 31 de octubre de 2022.

La utilización de nirsevimab a nivel poblacional persigue el mismo objetivo de prevención primaria que el de las vacunas en edad pediátrica, siendo éste la prevención primaria de la enfermedad por VRS.

Este anticuerpo monoclonal ha demostrado un buen perfil de seguridad y de efectividad en los ensayos clínicos en los que ha sido evaluado, con una reducción del riesgo relativo del 76,4% de las infecciones de las vías respiratorias inferiores médicamente atendidas por VRS, del 76,8% de las hospitalizaciones por infecciones de las vías respiratorias inferiores por VRS y del 78,6% de la enfermedad grave por VRS.

Dada la importante carga de enfermedad del VRS en lactantes y de la disponibilidad de un nuevo producto para la prevención, se propone la inmunización en base a una estrategia poblacional en la CM para la próxima temporada de circulación de VRS.

---

<sup>1</sup>Dirección General de Salud Pública. Situación epidemiológica del Virus Respiratorio Sincitial (VRS). Comunidad de Madrid. Temporadas 2016/17 a 2022/23. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid; N°8. Volumen 28. Agosto 2023.

## Vigilancia

La implementación de la nueva estrategia de inmunización poblacional precisa una vigilancia epidemiológica reforzada e individualizada de cada caso de infección por VRS, para caracterizar los casos, su evolución en el tiempo y medir el impacto de la nueva intervención.

Para ello, la vigilancia epidemiológica de VRS en la Comunidad de Madrid se va a realizar a través de tres sistemas: sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) en Atención Primaria, vigilancia de casos hospitalizados y vigilancia centinela de infección respiratoria aguda (IRA).

- Sistema de enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) en Atención Primaria: los casos nuevos sospechosos de VRS se van a captar de manera automática de la historia clínica de Atención Primaria. Se seleccionan los casos de 0 a 4 años de edad registrados con el código CIAP 'R78' (bronquitis/bronquiolitis). Las variables recogidas son edad, sexo, derivación hospitalaria y factores de riesgo (que figuran previamente identificados en la historia clínica).
- Sistema de vigilancia EDO de casos de VRS hospitalizados: los casos hospitalizados confirmados de VRS se van a notificar por los hospitales de ingreso siguiendo el protocolo de vigilancia EDO específico (por captación automática de las pruebas positivas de los laboratorios de microbiología o/y por declaración individualizada desde el hospital) aportando la información incluida en el correspondiente formulario de notificación.

En los casos sospechosos y hospitalizados se va a recoger de manera automática la situación inmunitaria del caso (si ha recibido y cuando el monoclonal) a partir del Registro de Vacunaciones/Inmunizaciones de la Comunidad de Madrid.

- Sistema de vigilancia centinela de IRA: integra la vigilancia de las infecciones por SARS-CoV-2, gripe y VRS y permite recoger datos epidemiológicos y microbiológicos de una población representativa de la CM. Esta vigilancia se viene realizando desde finales del año 2020 y se ha reforzado con un aumento de la cobertura poblacional de centros centinelas al 10% de la población vigilada (30 centros de salud, representando a la población general en criterios de edad, sexo y nivel socioeconómico y teniendo en cuenta factores geográficos, demográficos y sociales). Además, se mantiene la vigilancia centinela de formas graves en tres hospitales de la Comunidad de Madrid (HU La Paz, HU Gregorio Marañón, HU Ramón y Cajal), que cubre el 22,6% de la población. A través de una adaptación informática se va a integrar la información de los casos atendidos, con sus correspondientes muestras, hallazgos microbiológicos de los mismos y se va a comunicar al nivel estatal (Sivira). La vigilancia se mantendrá activa durante todo el año y abarca tanto los casos leves atendidos

en Atención Primaria, como los casos graves que requieren ingreso hospitalario. La toma de muestras es una actividad esencial del sistema y la información microbiológica debe permitir identificar el inicio de la actividad epidémica y contribuir a la vigilancia genómica. Las variables recogidas incluyen datos clínicos, de evolución, antecedentes de riesgo, datos de laboratorio y estado vacunal de los episodios detectados. Las muestras de los centros de salud centinela se van a analizar en el Laboratorio Regional de Salud Pública, donde se hará la identificación del virus por técnicas de PCR y aquellas que sean positivas para VRS se continuarán las técnicas de estudio genómico y epidemiología molecular.

### **Campaña de inmunización**

Entre el 1 de octubre de 2023 y el 31 de marzo de 2024, se implementará una campaña de inmunización poblacional dirigida a todos los lactantes menores de 6 meses de edad al inicio de la temporada de VRS y a los nacidos durante la temporada, mediante la administración del anticuerpo monoclonal nirsevimab.

#### Población diana:

La población diana serán todos los lactantes menores de 6 meses de edad al inicio de la temporada y todos los nacidos durante la temporada (1 de octubre 2023 a 31 de marzo 2024).

Los nacidos durante la temporada de VRS, recibirán nirsevimab tras el nacimiento antes del alta hospitalaria o en las primeras semanas de vida. Aquellos con menos de 6 meses al inicio de temporada, se administrará al inicio de la misma, durante el mes de octubre, en los puntos designados por la CM.

#### Puntos de administración:

- Maternidades de la red de Servicio Madrileño de Salud (SERMAS): nacidos en estos centros en la temporada VRS 23/24 (1 de octubre de 2023 a 31 de marzo 2024).
- Dispositivos específicos de administración (con cita previa web "AUTOCITA"): menores de 6 meses al inicio de temporada (nacidos entre 1 de abril de 2023 y 30 de septiembre 2023) y nacidos en temporada que no han sido inmunizados antes del alta de la maternidad.
  - Dispositivos disponibles durante el mes de octubre 2023: Hospitales 12 de Octubre, Niño Jesús, Gregorio Marañón, Puerta de Hierro-Majadahonda y La Paz
  - Dispositivo activo durante toda la campaña (octubre 23-marzo 24): Hospital Niño Jesús

### Registro de inmunización:

Se informará a los progenitores de la inmunización, debiendo prestar su consentimiento verbal, el cual quedará registrado en el sistema de información de vacunas/inmunizaciones.

Cada dosis de Nirsevimab administrada, se registrará en el registro de vacunas/inmunizaciones de la CM (SISPAL-vacunas).

### Formación:

Se realizarán sesiones formativas en formato webinar en la segunda quincena del mes de septiembre de 2023, orientadas a los profesionales implicados en los diferentes ámbitos. Adicionalmente, se facilitará acceso profesional a recursos informativos online que se mantendrán accesibles a lo largo de la campaña.

### Seguimiento:

Se realizará el seguimiento con carácter semanal de la evolución de la campaña de inmunización, incluida la distribución y gestión de stocks, así como adecuación del uso de nirsevimab a la estrategia definida por la DGSP de la CM.

### Anexos:

1. Protocolo de vigilancia de la infección por Virus Respiratorio Sincitial en la Comunidad de Madrid
2. Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en la Comunidad de Madrid.
3. Estrategia de Inmunización frente a VRS en la CM temporada 23/24

## Anexo 1

# RED DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

## Enfermedades de Declaración Obligatoria

# PROTOCOLO DE VIGILANCIA VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL EN LA COMUNIDAD DE MADRID

## DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

### Introducción

El virus respiratorio sincitial (VRS) es el principal causante de enfermedad de vías respiratorias bajas en niños menores de 2 años, especialmente las relacionadas con bronquiolitis y neumonía, así como en la población adulta mayor de 65 años y en personas con condiciones de riesgo. Es un virus de distribución mundial, se estima que el virus causa 33 millones de casos y entre 66000 y 199000 muertes de niños menores de cinco años cada año.

Da lugar a ingresos hospitalarios y un aumento considerable de consultas médicas, con la sobrecarga del sistema sanitario que eso supone. Anualmente, el 10% de los lactantes sufren una bronquiolitis, generando una importante sobrecarga asistencial en los servicios de Atención Primaria y Urgencias. Alrededor del 1-2% de las bronquiolitis por VRS presentan suficiente gravedad como para requerir ingreso hospitalario y, de estos, alrededor de un 10% precisan atención en las UCI pediátricas. El 87% de los lactantes menores de 18 meses tiene anticuerpos específicos frente a VRS y este porcentaje asciende al 100% a los 3 años. Las reinfecciones son frecuentes.

En la Comunidad de Madrid, los datos obtenidos de CMBD en el período 2016-2021 se observa una media de ingresos anuales por bronquiolitis en periodo prepandémico de 2738 casos. La bronquiolitis es una causa frecuente de morbimortalidad infantil que origina gran demanda asistencial en los servicios de urgencias, y un elevado número de ingresos en niños pequeños. Los más afectados son los de 0 años (78,8% de los casos,) seguidos de los de 1 a 4 años (16,1% de los casos). El resto de edades suponen el 5,2 % de los casos. La tasa de letalidad del periodo y para todas las edades es de 0,24%. La tasa de letalidad de 0 años fue de 0,03%, y en mayores de 65 años de 5,07% (la mayor tasa de letalidad se da en los mayores de 65 años).

En las temporadas pandémicas se observó un descenso de la incidencia como consecuencia de las medidas preventivas adoptadas frente al COVID-19. En la última temporada 2022-23 destaca el incremento en la incidencia que se sitúa por encima de los valores previos a los prepandémicos, especialmente en los grupos de 0 a 2 meses de edad. La incidencia más alta se aprecia en los niños menores de 1 año y, entre estos, en los de 1 mes de edad. La incidencia en menores de 1 año en la última temporada fue 1,5 y 2,3 veces mayor que en la temporada anterior (en Atención Primaria y Especializada respectivamente) según la vigilancia centinela<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> Dirección General de Salud Pública. Situación epidemiológica del Virus Respiratorio Sincitial (VRS). Comunidad de Madrid. Temporadas 2016/17 a 2022/23. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid; N°8. Volumen 28. Agosto 2023.

El VRS se ha venido presentando en años pre-pandémicos con un claro patrón estacional, con una mayor incidencia en otoño-invierno (típicamente de octubre a marzo) y esta estacionalidad se ha recuperado en la temporada 2022-23.

Aunque la gravedad se relaciona con la prematuridad y otros factores como la enfermedad pulmonar crónica y la cardiopatía congénita, la mayoría de las hospitalizaciones se producen en niños sanos. Además, se ha encontrado evidencia científica de la relación entre padecer enfermedad respiratoria por VRS a temprana edad y padecer episodios de asma posteriormente. Es necesario por tanto proteger a todos los niños frente a la infección por VRS y las medidas de prevención deben ir dirigidas prioritariamente a los niños menores de 6 meses, donde se produce la mayor carga de enfermedad.

En una declaración conjunta en el año 2022 de los directores del ECDC y OMS, así como del Comisario Europeo de Salud y Seguridad Alimentaria, se llamó la atención sobre que la posible cocirculación de COVID-19 y gripe, que ejercerían una mayor presión tanto en los hospitales como en los trabajadores de la salud. Los altos niveles de circulación del VRS que coinciden con los picos de estos virus podrían, por lo tanto, agregar una presión adicional sobre el sistema sanitario. En climas templados, el VRS ocurre regularmente cada año. Las epidemias generalmente comienzan en octubre y duran de 4 a 5 meses, alcanzando su punto máximo en diciembre. El fuerte pico invernal varía poco en tiempo o magnitud, en contraste con la infección por el virus de la gripe, que es mucho menos predecible en cuanto a su tiempo.

### Agente

El virus respiratorio sincitial es un virus perteneciente a la familia recientemente creada Pneumoviridae género Orthopneumovirus. Es un virus de unos 150 nm de diámetro, de simetría helicoidal, constituido por genoma de una hebra de ARN, en cuyas aproximadas 15.000 bases, contiene 10 genes que codifican 11 proteínas. Unas son estructurales (G, F, SH, M, P, N y L) y otras funcionales (NS1, NS2, M1, M2). Los VRS aislados se han clasificado en dos subgrupos antigénicos, VRS-A y VRS-B, categorizados principalmente por diferencias en la proteína G. La proteína F se conserva en gran medida en ambos subgrupos y está en relación con la reactividad a distintos paneles de anticuerpos monoclonales. Ambos subgrupos antigénicos pueden cocircular durante una misma epidemia. Los aislamientos de ambos subgrupos están presentes durante la mayoría de las epidemias, y que sus proporciones relativas varían de año en año.

## Reservorio

El ser humano es el único reservorio de VRS.

## Modo de transmisión

El VRS se transmite por gotas (estornudos, tos) y por contacto con las secreciones de una persona infectada, eliminadas en forma de aerosoles o depositadas en el ambiente, especialmente en manos y fómites. El virus puede sobrevivir en superficies u objetos durante aproximadamente 4 a 7 horas.

## Periodo de incubación

Por lo general entre 3-6 días después de haberse infectado.

## Periodo de transmisibilidad

Las personas con infección por el VRS suelen ser contagiosas entre 3 y 8 días tras el inicio de los síntomas.

## Susceptibilidad

La susceptibilidad es general. La mayoría de los niños (un 90%) sufren una infección por VRS en los 2 primeros años de vida y una proporción significativa desarrolla infecciones de las vías respiratorias inferiores. Son frecuentes las reinfecciones.

## VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD

### Objetivos

- Monitorizar la intensidad, expansión geográfica y el patrón de presentación temporal de las epidemias de VRS.
- Describir las características epidemiológicas, clínicas y virológicas de los casos confirmados de VRS e identificar grupos de riesgo.
- Estimar la efectividad y el impacto de medidas preventivas
- Apoyar la toma de decisiones de salud pública y priorización de recursos

### Definición de caso de VRS

#### Criterio clínico

Infección aguda que afecta a las vías aéreas inferiores y que tras un período catarral cursa fundamentalmente con obstrucción e inflamación de los bronquiolos terminales inferiores. Los síntomas incluyen:

- Congestión nasal, fiebre, tos
- Sibilancias
- Disminución apetito
- Dificultad respiratoria, aleteo nasal, tiraje
- Pausas de apnea
- Dificultad de alimentación
- Neumonía
- Sepsis

#### Criterio de laboratorio

Al menos uno de los siguientes:

- Aislamiento de VRS a partir de una muestra clínica respiratoria.
- Detección ARN de VRS en muestra clínica respiratoria.
- Detección de antígeno de VRS en muestra clínica respiratoria.

#### **Clasificación de los casos**

**Caso sospechoso**: Persona que satisface los criterios clínicos de caso de VRS.

**Caso confirmado**: Persona que satisface los criterios clínicos y de laboratorio.

#### **Definición de caso grave hospitalizado confirmado de VRS:**

##### **Criterio clínico**

- Pacientes que presentan un cuadro clínico compatible con VRS y que requieren ingreso hospitalario por su gravedad (neumonía, sepsis, apnea).
- Pacientes que desarrollan el cuadro anterior durante su ingreso hospitalario por otro motivo.

##### **Criterio de laboratorio**

Los mismos que los señalados anteriormente para la vigilancia de casos VRS.

## MODO DE VIGILANCIA

La vigilancia epidemiológica de VRS en la Comunidad de Madrid se realiza mediante los sistemas de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) en Atención Primaria, de vigilancia EDO de casos graves de VRS y de vigilancia centinela de infección respiratoria aguda (IRA).

### **Sistema de enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) en Atención Primaria**

Los casos nuevos sospechosos de VRS se van a captar de manera automática de la historia clínica de Atención Primaria. Se seleccionan los casos de 0 a 4 años de edad registrados con el código CIAP 'R78' (bronquitis/bronquiolitis). No se consideran nuevos episodios de VRS los registrados en los 10 días posteriores a un episodio de VRS anterior.

Las variables recogidas son edad, sexo, factores de riesgo y derivación hospitalaria. Los factores de riesgo incluyen prematuridad (R93), enfermedad pulmonar crónica (R89, R99 y T99) enfermedad cardíaca congénita (K73, K77, K82), inmunosupresión grave (A90, B72, B73, B79, B99) y otros trastornos congénitos del metabolismo, enfermedades neuromusculares y cuidados paliativos (A99.01, T80, N99). Además, se recoge de manera automática la situación inmunitaria del caso (si ha recibido y cuando el monoclonal) a partir del Registro de Vacunaciones/Inmunizaciones de la Comunidad de Madrid.

### **Sistema de vigilancia de casos graves de VRS**

Los casos hospitalizados confirmados de VRS se van a notificar por los hospitales de ingreso (por captación automática de las pruebas positivas de los laboratorios de microbiología o/y por declaración individualizada desde el hospital) al Área de vigilancia y control de Enfermedades Transmisibles de la Subdirección General de Vigilancia en Salud Pública de la Comunidad de Madrid (teléfono: 91 370 08 88, correo electrónico: [epidemiologia.vigilancia@salud.madrid.org](mailto:epidemiologia.vigilancia@salud.madrid.org)). Las variables recogidas se incluyen en el Formulario de Notificación (anexo).

### **Sistema de vigilancia centinela de IRA**

El sistema de vigilancia centinela de IRA integra la vigilancia de las infecciones por SARS-CoV-2, gripe y VRS y permite recoger datos epidemiológicos y microbiológicos de una población representativa de la CM. La vigilancia se mantiene activa durante todo el año y abarca tanto los casos más leves atendidos en Atención Primaria, como los casos graves que requieren ingreso hospitalario. La población vigilada está constituida por la población de referencia de 30 centros de salud en Atención Primaria, que abarcan el 10% de la población total, y la de 3 hospitales (HU La Paz, HU Gregorio Marañón y HU Ramón y Cajal), que cubren el 22,6% de la población. La toma de muestras es una actividad esencial del sistema. La información microbiológica debe

permitir identificar el inicio de la actividad epidémica y contribuir a la vigilancia genómica. Además, la flexibilidad para adaptarse a las diferentes situaciones epidemiológicas confiere a este sistema un valor añadido para la adopción de las medidas de salud pública más apropiadas.

Las variables recogidas incluyen datos clínicos, de evolución, antecedentes de riesgo, datos de laboratorio y estado vacunal de los episodios detectados los martes. Además, se lleva a cabo la toma de una muestra respiratoria de los casos atendidos un día a la semana (generalmente los martes) para la detección de SARS-CoV-2, Gripe, VRS y otros patógenos respiratorios.

En los sistemas de vigilancia, desde el inicio de la temporada 2023-24, se va a instaurar en atención primaria la vigilancia de casos nuevos sospechosos de VRS de 0 a 4 años de edad. En atención hospitalaria se recogen los pacientes atendidos en urgencias e ingresados con infecciones por VRS confirmadas por criterio de laboratorio. Además, se incluyen los casos detectados por el sistema de vigilancia centinela registrados con otros códigos de IRA con diagnóstico microbiológico de VRS.

## MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA

### Medidas preventivas

Las medidas de higiene generales constituyen la principal medida preventiva para reducir la difusión de las enfermedades respiratorias en general, y de VRS en particular. Estas medidas incluyen:

- Cubrirse la boca y la nariz al toser o estornudar, bien con un pañuelo de papel o bien con la parte interior del codo.
- Lavarse frecuentemente las manos.
- Evitar tocarse los ojos, la nariz o la boca
- Evitar el contacto cercano con prematuros, recién nacidos y menores de 2 años con patologías cardíacas, pulmonares o del sistema inmune.
- Limpieza de superficies
- Los niños enfermos deberían evitar acudir a la escuela infantil

### Inmunización

Existen diferentes estrategias de protección frente al VRS:

### Vacunación

La inmunización materna e infantil mediante una vacuna aún no está disponible, pero hay varios estudios de investigación en proceso.

### Anticuerpos monoclonales

- Palivizumab: está indicado solo en recién nacidos pretérmino y niños con patología pulmonar crónica o enfermedad cardíaca congénita (presente desde el nacimiento) y con el sistema inmunitario debilitado. Se requieren 5 dosis, una por mes, para cubrir toda la temporada.
- Nirsevimab: no presenta restricciones en la indicación y confiere protección de larga duración. Los estudios publicados muestran que la administración de una sola dosis protege significativamente frente a las formas graves de la enfermedad durante la primera temporada de VRS del recién nacido.

### Bibliografía

- Martín-Torres F, Carmo M, Platero L, Drago G, López-Belmonte JL, Bangert M, Díez-Domingo J, Garcés-Sánchez M. Clinical and economic burden of respiratory syncytial virus in Spanish children: the BARI study. *BMC Infect Dis.* 2022 Sep 29;22(1):759. doi: 10.1186/s12879-022-07745-0. PMID: 36175846; PMCID: PMC9520861.
- Eichinger KM, Kosanovich JL, Lipp M, Empey KM, Petrovsky N. Strategies for active and passive pediatric RSV immunization. *Ther Adv Vaccines Immunother.* 2021 Feb 10;9:2515135520981516. doi: 10.1177/2515135520981516. PMID: 33623860; PMCID: PMC7879001.
- Bont L, Weil Olivier C, Herting E, Esposito S, Navarro Alonso JA, Lega F, Mader S, Morioka I, Shen K, Syrogiannopoulos GA, Faust SN, Bozzola E. The assessment of future RSV immunizations: How to protect all infants? *Front Pediatr.* 2022 Aug 9;10:981741. doi: 10.3389/fped.2022.981741. PMID: 36016878; PMCID: PMC9396232.
- Shi T, Denouel A, Tietjen AK, Campbell I, Moran E, Li X, Campbell H, Demont C, Nyawanda BO, Chu HY, Stoszek SK, Krishnan A, Openshaw P, Falsey AR, Nair H; RESCEU Investigators. Global Disease Burden Estimates of Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Respiratory Infection in Older Adults in 2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis.* 2020 Oct 7;222(Suppl 7):S577-S583. doi: 10.1093/infdis/jiz059. PMID: 30880339.
- Tin Tin Htar M, Yerramalla MS, Moïsi JC, Swerdlow DL. The burden of respiratory syncytial virus in adults: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2020 Feb 13;148:e48. doi: 10.1017/S0950268820000400. PMID: 32052719; PMCID: PMC7078512.

- Prasad N, Newbern EC, Trenholme AA, Thompson MG, McArthur C, Wong CA, Jelley L, Aminisani N, Huang QS, Grant CC. The health and economic burden of respiratory syncytial virus associated hospitalizations in adults. *PLoS One*. 2020 Jun 11;15(6):e0234235. doi: 10.1371/journal.pone.0234235. PMID: 32525898; PMCID: PMC7289360.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Intensified circulation of respiratory syncytial virus (RSV) and associated hospital burden in the EU/EEA – 12 December 2022. ECDC: Stockholm; 2022.
- Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med*. 2016 Jan 7;374(1):62-72. doi: 10.1056/NEJMra1413456. PMID: 26735994.
- Rha B, Curns AT, Lively JY, Campbell AP, Englund JA, Boom JA, Azimi PH, Weinberg GA, Staat MA, Selvarangan R, Halasa NB, McNeal MM, Klein EJ, Harrison CJ, Williams JV, Szilagyi PG, Singer MN, Sahni LC, Figueroa-Downing D, McDaniel D, Prill MM, Whitaker BL, Stewart LS, Schuster JE, Pahud BA, Weddle G, Avadhanula V, Munoz FM, Piedra PA, Payne DC, Langley G, Gerber SI. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Young Children: 2015-2016. *Pediatrics*. 2020 Jul;146(1):e20193611. doi: 10.1542/peds.2019-3611. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32546583.
- Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, Korsten K, Langedijk AC, van de Ven PM, Snape MD, Drysdale SB, Pollard AJ, Robinson H, Heikkinen T, Cunningham S, O'Neill T, Rizkalla B, Dacosta-Urbieta A, Martínón-Torres F, van Houten MA, Bont LJ; RESCEU Investigators. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med*. 2023 Apr;11(4):341-353. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00414-3. Epub 2022 Nov 10. PMID: 36372082; PMCID: PMC9764871
- Baker R, Park S, Yang W, Vecchi G, Metcalf C, Grenfell B. The impact of COVID-19 nonpharmaceutical interventions on the future dynamics of endemic infections. *Proc Nat Acad Sci USA*. (2020) 117:30547–53. doi: 10.1073/pnas.2013182117.
- Eden JS, Sikazwe C, Xie R, Deng YM, Sullivan SG, Michie A, Levy A, Cutmore E, Blyth CC, Britton PN, Crawford N, Dong X, Dwyer DE, Edwards KM, Horsburgh BA, Foley D, Kennedy K, Minney-Smith C, Speers D, Tulloch RL, Holmes EC, Dhanasekaran V, Smith DW, Kok J, Barr IG; Australian RSV study group. Off-season RSV epidemics in Australia after easing of COVID-19 restrictions. *Nat Commun*. 2022 May 24;13(1):2884. doi: 10.1038/s41467-022-30485-3. PMID: 35610217; PMCID: PMC9130497.
- Bozzola E. 2021 respiratory syncytial virus resurgence in Italy: the need to protect all neonates and young infants. *Int J Environ Res Public Health*. (2022) 19:380. doi: 10.3390/ijerph19010380.
- van Summeren J, Meijer A, Aspelund G, Casalegno JS, Erna G, Hoang U, Lina B; VRS study group in Lyon; de Lusignan S, Teirlinck AC, Thors V, Paget J. Low levels of respiratory syncytial virus activity in Europe during the 2020/21 season: what can we expect in the coming summer and autumn/winter?

Euro Surveill. 2021 Jul;26(29):2100639. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.29.2100639. Erratum in: Euro Surveill. 2021 Jul;26(30): PMID: 34296672; PMCID: PMC8299745.

- Teirlinck AC, Johannesen CK, Broberg EK, Penttinen P, Campbell H, Nair H, Reeves RM, Bøås H, Brytting M, Cai W, Carnahan A, Casalegno JS, Danis K, De Gascun C, Ellis J, Emborg HD, Gijon M, Guiomar R, Hirve SS, Jiřincová H, Nohynek H, Oliva JA, Osei-Yeboah R, Paget J, Pakarna G, Pebody R, Presser L, Rapp M, Reiche J, Rodrigues AP, Seppälä E, Socan M, Szymanski K, Trebbien R, Večeřová J, van der Werf S, Zambon M, Meijer A, Fischer TK. New perspectives on respiratory syncytial virus surveillance at the national level: lessons from the COVID-19 pandemic. Eur Respir J. 2023 Apr 3;61(4):2201569. doi: 10.1183/13993003.01569-2022. PMID: 37012081; PMCID: PMC10069872.
- <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/rsv-virus-expected-add-pressure-hospitals-many-eueea-countries-season>
- <https://www.cdc.gov/rsv/clinical/index.html>
- <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/interim-guidance-for-use-of-palivizumab-prophylaxis-to-prevent-hospitalization/>
- <https://www.gov.uk/government/publications/respiratory-syncytial-virus-rsv-symptoms-transmission-prevention-treatment/respiratory-syncytial-virus-rsv-symptoms-transmission-prevention-treatment>
- <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/VIGILANCIA-CENTINELA-DE-INFECCION-RESPIRATORIA-AGUDA.aspx>
- <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/vigilancia-epidemiologica>

## Formulario notificación casos VRS

### DATOS DE FILIACIÓN

<b>Nombre:</b> _____	<b>Apellido1:</b> _____	<b>Apellido2:</b> _____
_____		
<b>CIPA :</b> _____		
<b>Sexo:</b> <input type="checkbox"/> Hombre <input type="checkbox"/> Mujer	<b>Fecha de nacimiento:</b> ___/___/___	<b>Edad:</b> ___ <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> Años
<b>País de nacimiento:</b> <input type="checkbox"/> España		
<input type="checkbox"/> Otros, especificar: _____ Año de llegada a España: _____		
<b>Nacionalidad:</b> _____	<b>Teléfono 1:</b> _____	<b>Teléfono 2:</b> _____
<b>Domicilio:</b> _____	<b>Nº:</b> _____	<b>Piso:</b> _____
<b>Municipio:</b> _____	<b>Código postal:</b> _____	
<b>Provincia:</b> _____	<b>Comunidad Autónoma:</b> _____	<b>País:</b> _____

### DATOS DEL CASO

<b>Fecha de inicio de síntomas:</b> ___/___/___	<b>Fecha de diagnóstico:</b> ___/___/___
<b>Clasificación del caso:</b>	<input type="checkbox"/> Sospechoso
<b>Criterios de clasificación:</b>	<input type="checkbox"/> Clínico
<input type="checkbox"/> Probable	<input type="checkbox"/> Laboratorio
<input type="checkbox"/> Confirmado	<input type="checkbox"/> Epidemiológico
<b>Ingreso hospitalario</b> (estancia de al menos una noche, no generan estancias las camas de observación de urgencias):	
<b>Ingreso hospitalario</b> <input type="checkbox"/> Sí ⇒ Hospital: _____	Servicio: _____
Fecha de ingreso: ___/___/___ Fecha de alta: ___/___/___	
Nº historia clínica: _____	
Ingreso en UCI: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si ⇒ Fecha de ingreso: ___/___/___ Fecha de alta: ___/___/___	
<b>Ingreso hospitalario</b> <input type="checkbox"/> No	
<b>Evolución:</b> <input type="checkbox"/> Curación	
<input type="checkbox"/> Secuelas, especificar secuelas: _____	

**Fallecimiento:** No  Sí  Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Fallecimiento por esta enfermedad**  **Fallecimiento por otra causa**

**Colectivo de interés:** \_\_\_\_\_

**Asociado a otro caso o brote** (detallar la información sobre el caso o brote asociado):

Sí, especificar: \_\_\_\_\_

No

**Ubicación del riesgo** (lugar posible de exposición o adquisición de la enfermedad):

Coincide con el domicilio

Diferente del domicilio:

**Lugar:** \_\_\_\_\_

**Dirección:** \_\_\_\_\_ **Nº:** \_\_\_\_\_ **Piso:** \_\_\_\_\_

**Municipio:** \_\_\_\_\_ **Código postal:** \_\_\_\_\_ **Provincia:** \_\_\_\_\_

**Comunidad Autónoma:** \_\_\_\_\_ **País:** \_\_\_\_\_

## DATOS DE LA NOTIFICACIÓN

**Nombre** \_\_\_\_\_ **Notificador:** \_\_\_\_\_

—

**Centro** \_\_\_\_\_ **de** \_\_\_\_\_ **Trabajo:** \_\_\_\_\_

**Municipio:** \_\_\_\_\_ **Teléfono:** \_\_\_\_\_ **Fecha de declaración:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## DATOS DE LABORATORIO

Técnica diagnóstica resultado	Muestra*	Resultado	Fecha toma muestra	Fecha
Aislamiento ___/___/___	___/___/___	_____	_____	
Detección ácido nucleico ___/___/___		_____	_____	___/___/___
Test de Ag ___/___/___	_____	_____	_____	___/___/___

Serotipo VRS: A  B

Secuenciación genómica: Sí  No  Resultado: Tipo: \_\_\_\_\_ Subtipo: \_\_\_\_\_

\*Muestras: exudado nasofaríngeo

## DATOS DE VACUNAS

### INFORMACIÓN SOBRE EL ESTADO VACUNAL:

Estado vacunal desconocido

Paciente no vacunado

Paciente vacunado

Vacunación documentada:  No documentada  Algunas dosis  Todas las dosis

### VALORACIÓN DEL ESTADO VACUNAL DEL CASO:

Vacunación correcta para la edad:  Sí  No

¿Tiene recomendación de vacunación por indicación médica o de otra índole?

Sí ⇒ Vacunación correcta por esta indicación:  Sí  No

No

## DATOS ESPECÍFICOS DE VRS

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

	Sí	No	NS/NC		Sí	No	NS/NC
Tos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Neumonía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fiebre/febrícula	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sepsis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dificultad alimentación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pausas de apnea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dificultad respiratoria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

### ANTECEDENTES DE INTERÉS: Factores de Riesgo de complicaciones graves

	Sí	No	NS/NC
Prematuro < 35 semanas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patología pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patología cardíaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Inmunodepresión grave	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tabaquismo pasivo parental	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**DATOS INMUNIZACIÓN FRENTE VRS**

**Sí No NS/NC**

^Vacunación de la madre durante el embarazo    ^Fecha vacunación madre: \_\_\_\_\_

^La vacunación de la madre y la fecha de vacunación se refieren al episodio actual.

Inmunización del caso con Ac Monoclonal: No  Si  Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

## OBSERVACIONES


## Anexo 2

# RED DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

**Vigilancia centinela  
de las Infecciones Respiratorias Agudas  
en Atención Primaria. Comunidad de Madrid.**

# Vigilancia centinela de las Infecciones Respiratorias Agudas en Atención Primaria. Comunidad de Madrid.

---

## ÍNDICE

1.	<u>INTRODUCCIÓN</u> .....	22
2.	<u>DEFINICIONES</u> .....	23
3.	<u>CAMBIOS EN RELACIÓN CON LA POBLACIÓN VIGILADA</u> .....	23
4.	<u>CAMBIOS EN RELACIÓN CON LA RECOGIDA DE DATOS</u> .....	25
5.	<u>ANEXOS</u> .....	27
5.1.	<u>CENTROS SELECCIONADOS</u> .....	27
5.2.	<u>CUESTIONARIO</u> .....	28
6.	<u>BIBLIOGRAFÍA</u> .....	29

## 1. INTRODUCCIÓN

La pandemia originada por el virus SARS-CoV-2 impulsó la necesidad de implantar un sistema para la vigilancia sindrómica de las infecciones respiratorias agudas (IRA) con los siguientes objetivos:

- Monitorizar la incidencia y las características clínicas y epidemiológicas de los casos.
- Detectar los patógenos circulantes y sus características microbiológicas.
- Evaluar la efectividad y el impacto de las medidas preventivas.
- Aportar información para dar apoyo a la toma de decisiones de las medidas de salud pública.

Los sistemas centinela se adaptan a los objetivos de esta vigilancia, ya que permiten la recogida de datos clínicos, epidemiológicos y microbiológicos de los casos procedentes de una población definida utilizando criterios comunes.

Siguiendo las recomendaciones internacionales de la OMS y del ECDC<sup>i,ii</sup>, en la temporada 2020-2021 se estableció en España el sistema centinela de vigilancia sindrómica de las IRA, que integra la vigilancia de las infecciones por SARS-CoV-2, gripe y VRS. La vigilancia se mantiene activa durante todo el año y abarca tanto los casos más leves como los casos graves que requieren ingreso hospitalario, por lo que están implicados ambos niveles asistenciales. En la Comunidad de Madrid, la vigilancia centinela de las IRA comenzó a finales de 2020. La población vigilada en Atención Primaria está constituida por la población de referencia de 8 centros de salud, que abarca el 4,6% de la población total.

El sistema de vigilancia debe ser suficientemente sensible para aportar datos precisos sobre la intensidad, presentación temporal y expansión geográfica de los procesos vigilados, así como para identificar cambios en los patógenos circulantes y para detectar y dar respuesta a la emergencia de cualquier otro agente respiratorio. La vigilancia debe mantenerse durante todo el año con el fin de detectar incrementos en la incidencia durante los meses de verano<sup>iii</sup>

La toma de muestras es una actividad esencial del sistema de vigilancia centinela. La información microbiológica aportada por el sistema debe permitir identificar el inicio de la actividad epidémica y contribuir a la vigilancia genómica. Con el fin de disponer de un número de muestras suficiente se plantea aumentar la proporción de población vigilada y ajustar la toma de muestras semanales al contexto epidemiológico, especialmente para detectar la circulación de variantes con baja prevalencia.

El presente documento propone los siguientes cambios para mejorar la calidad del sistema de vigilancia y facilitar su funcionamiento:

- **En relación con la población vigilada.** Ampliar el número de centros centinela para cubrir una población de suficiente tamaño y representativa según factores geográficos, demográficos y sociales.
- **En relación con la recogida de datos.** Disponer de una herramienta informática que facilite la recogida de los datos clínicos, epidemiológicos y microbiológicos y su integración en un sistema de registro común.

## 2. DEFINICIONES

- **Casos de infección respiratoria aguda.** Episodios atendidos en consulta médica o telefónica registrados en la Historia Clínica de Atención Primaria con los siguientes códigos CIAP-2: R74, R76, R77, R78, R80, R81.02, A77.01, A77. Se considera que dos episodios sucesivos son distintos si han transcurrido al menos 10 días entre las fechas de inicio de ambos.

## 3. CAMBIOS EN RELACIÓN CON LA POBLACIÓN VIGILADA

Se han seleccionado 30 centros centinela (ver anexo) teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

- **Tamaño de la población vigilada.** La población vigilada se amplía al 10% de la población total de la Comunidad de Madrid. Las redes centinelas para la vigilancia de la gripe normalmente cubren entre el 1 y el 6% de la población. Se ha aumentado el porcentaje de población cubierta por la red con la finalidad de mejorar la representatividad según los factores antes mencionados y su contribución a la vigilancia genómica.
- **Factores demográficos y socioeconómicos.** La distribución de la población vigilada debe ser similar a la de la población total en relación con factores demográficos y socioeconómicos. Para ello, cada zona básica de salud (ZBS) ha sido asignada a uno de los 10 estratos resultantes del análisis realizado para conformar la Red de Médicos Centinela anterior. Estos estratos fueron definidos según variables de tipo demográfico (estructura por edad, sexo, inmigración) y socioeconómico (nivel de estudios, tipo de ocupación) y han sido actualizados con los datos disponibles.

*Distribución de ZBS por estratos según factores demográficos y socioeconómicos*

Estratos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nº de ZBS	8	12	44	64	19	19	38	46	24	12

- **Factores geográficos.** La población vigilada debe estar distribuida por todo el territorio regional. Para ello se ha considerado la distribución de las ZBS por Dirección Asistencial.
- **Tamaño del municipio.** La población vigilada debe abarcar municipios de tamaño poblacional alto (más de 120.000 habitantes), medio (de 30.000 a 120.000 habitantes) y bajo (menos de 30.000 habitantes).
- **Tamaño de la población atendida por el centro.** Se han seleccionado los centros que atienden a una población de al menos 12.000 habitantes. En aquellas zonas básicas cuyos centros son de menor tamaño, se ha considerado el que atiende al mayor número de habitantes.

*Distribución de la población teórica y vigilada por estrato*

Estrato	Población de 0 a 14 años					Población mayor de 14 años					Total				
	Teórica		Vigilada		Variación	Teórica		Vigilada		Variación	Teórica		Vigilada		Variación
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	%
1	4.368	4,6	3.603	3,8	-17,51	17.193	2,9	19.506	3,2	13,46	21.560	3,1	23.109	3,2	7,18
2	5.021	5,3	5.182	5,5	3,20	19.132	3,2	20.590	3,3	7,62	24.153	3,5	25.772	3,6	6,70
3	17.243	18,3	16.555	17,5	-3,99	87.839	14,7	95.890	15,5	9,17	105.082	15,2	112.445	15,8	7,01
4	17.112	18,1	17.999	19,0	5,18	117.272	19,6	118.475	19,2	1,03	134.384	19,4	136.474	19,2	1,56
5	6.093	6,5	6.698	7,1	9,93	36.899	6,2	38.645	6,3	4,73	42.991	6,2	45.343	6,4	5,47
7	9.102	9,6	8.930	9,4	-1,89	50.484	8,4	56.082	9,1	11,09	59.586	8,6	65.012	9,1	9,11
7	12.805	13,6	12.156	12,9	-5,07	78.928	13,2	77.566	12,6	-1,73	91.732	13,3	89.722	12,6	-2,19
8	12.416	13,2	13.926	14,7	12,16	104.798	17,5	103.828	16,8	-0,93	117.214	16,9	117.754	16,5	0,46
9	6.841	7,2	6.422	6,8	-6,12	57.095	9,6	52.454	8,5	-8,13	63.935	9,2	58.876	8,3	-7,91
10	3.368	3,6	3.113	3,3	-7,57	27.949	4,7	33.898	5,5	21,28	31.317	4,5	37.011	5,2	18,18
	94.367	100	94.584	100	0,23	597.588	100	616.934	100	3,24	691.955	100	711.518	100	2,83

*Distribución del número de centros según localización geográfica y tamaño del municipio*

Tamaño del m	Dirección Asistencial							Total
	Centro	Este	Noroeste	Norte	Oeste	Sur	Sureste	
<30.000	0	0	2	1	1	1	1	6
30.000-120.00	0	0	1	2	0	1	2	6
>120.000	6	3	2	1	2	1	3	18
Total	6	3	5	4	3	3	6	30

#### 4. CAMBIOS EN RELACIÓN CON LA RECOGIDA DE DATOS

A través del sistema centinela de Atención Primaria se recogen los siguientes datos (ver encuesta epidemiológica en el anexo):

Tipo de datos	Fuentes
Datos para monitorizar la incidencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Historia Clínica de Atención Primaria.</b> Volcado de casos semanales por semana, edad y sexo, atendidos en consulta médica o telefónica que cumplen los criterios de definición de caso.</li> </ul>
Datos clínicos y antecedentes de riesgo	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Historia Clínica de Atención Primaria.</b> Volcado de datos clínicos y antecedentes de riesgo.</li> </ul>
Estado vacunal	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Registro de Vacunaciones de la Comunidad de Madrid.</b> Volcado de datos vacunales. Entrada manual de datos de vacunas administradas fuera de la Comunidad de Madrid.</li> </ul>
Datos de laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Resultados de laboratorio.</b> Detección de SARS-CoV-2, gripe, VRS y otros virus respiratorios en muestras clínicas de casos seleccionados.</li> </ul>

Para recopilar los datos requeridos se está trabajando en una herramienta informática que facilite la recogida de los datos necesarios y los integre en un registro común. La herramienta deberá incorporar las siguientes funcionalidades:

##### En relación con los datos para estimar la incidencia.

- **Identificación de casos.** La herramienta deberá identificar los casos registrados en todos los centros de salud de la Comunidad de Madrid que cumplan los criterios de selección.
- **Volcado de datos.** Los datos necesarios para la estimación de la incidencia por grupos de edad y sexo serán volcados diariamente a un registro accesible.

##### En relación con los datos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio.

- **Selección de casos.** Los datos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio se recogerán de los casos seleccionados según los criterios indicados. Estos criterios consideran el tamaño muestral necesario para detectar el inicio de la actividad epidémica y para identificar nuevas variantes, el número de centros participantes y el tamaño de la población atendida por cada centro.

- **Asignación de casos.** Mediante avisos en la Historia Clínica Informatizada, la herramienta informática deberá indicar a los médicos de los centros centinela los casos sobre los que deberá recoger datos para el sistema de vigilancia y realizar toma de muestras.
- **Recogida de datos clínicos y epidemiológicos.** La recogida se llevará a cabo a través de un protocolo centinela que estará integrado en la Historia Clínica. En este protocolo se volcarán los datos clínicos requeridos por la vigilancia que estén registrados de manera estructurada en la Historia Clínica de Atención Primaria y los datos vacunales del Registro de Vacunación. El médico cumplimentará los datos requeridos que no se recojan de manera estructurada (por ejemplo, vacuna puestas fuera de la Comunidad de Madrid).
- **Recogida de datos de laboratorio.** El médico solicitará la toma de muestras de los casos seleccionados. El sistema deberá permitir solicitar al laboratorio el diagnóstico triple por PCR de gripe, SARS-CoV-2 y VRS de los casos y proporcionará las etiquetas que las identifique como muestras centinela. El etiquetado deberá incluir los datos que garanticen la vinculación de las muestras con el paciente y el episodio y que faciliten el registro en el laboratorio. Se deberá habilitar una vía que permita la incorporación automática de los resultados de laboratorio a la historia clínica del paciente. Este procedimiento permitirá exclusivamente el envío de muestras centinela de los casos asignados.
- **Asignación de muestras por centro y semana.** El número de muestras necesarias depende del número de casos de IRA, de la proporción de muestras positivas estimada y de la precisión de esta estimación. Según estos criterios se tomarán entre 90 y 325 muestras por semana.

## 5. ANEXOS

### 5.1. Centros seleccionados

DA	POBMUN	Centro	ESTRATO	
<b>Centro</b>	<b>&gt;120.000</b>	C.S. BAVIERA	9	
		C.S. CEA BERMUDEZ	9	
		C.S. CIUDAD JARDIN	9	
		C.S. LAS AGUILAS	8	
		C.S. SAN ANDRES	4	
		C.S. SAN FERMIN	4	
<b>Este</b>	<b>&gt;120.000</b>	C.S. CANILLEJAS	8	
		C.S. ESTRECHO DE COREA	8	
		C.S. LOS ALPES	6	
<b>Noroeste</b>	<b>&lt;30.000</b>	C.S. CERCEDILLA	7	
		CONS. EL ESCORIAL	7	
	<b>30.000-120.000</b>	C.S. SOMOSAGUAS	1	
		<b>&gt;120.000</b>	C.S. ISLA DE OZA	8
			C.S. PASEO IMPERIAL	10
<b>Norte</b>	<b>&lt;30.000</b>	C.S. BUITRAGO DEL LOZOYA	4	
		<b>30.000-120.000</b>	C.S. ROSA LUXEMBURGO	3
	<b>&gt;120.000</b>		C.S. TRES CANTOS	6
		C.S. VALDELASFUENTES	2	
<b>Oeste</b>	<b>&lt;30.000</b>	CONS. CAMPOHERMOSO	3	
		<b>&gt;120.000</b>	C.S. DR. LUENGO RODRIGUEZ	7
	C.S. PANADERAS		5	
<b>Sur</b>	<b>&lt;30.000</b>	C.S. CIEMPOZUELOS	7	
		<b>30.000-120.000</b>	C.S. PARQUE EUROPA	3
	<b>&gt;120.000</b>		C.S. DR. MENDIGUCHIA CARRICHE	4
<b>Sureste</b>	<b>&lt;30.000</b>	C.S. PERALES DE TAJUÑA	4	
		<b>30.000-120.000</b>	C.S. JAIME VERA - COSLADA	7
	C.S. SAN FERNANDO		3	
	<b>&gt;120.000</b>		C.S. BUENOS AIRES	4
		C.S. JOSE MARIA LLANOS	5	
		C.S. RAFAEL ALBERTI	4	

## 5.2. Cuestionario

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

<input type="checkbox"/> Fecha de inicio de síntomas	<input type="checkbox"/> Impresión diagnóstica de síndrome gripal
<input type="checkbox"/> Aparición súbita de los síntomas	
<b>Síntomas generales</b>	
<input type="checkbox"/> Fiebre/febrícula	<input type="checkbox"/> Cefalea
<input type="checkbox"/> Malestar general	<input type="checkbox"/> Escalofríos
	<input type="checkbox"/> Dolor de garganta
	<input type="checkbox"/> Mialgia
<b>Síntomas respiratorios</b>	
<input type="checkbox"/> Tos	<input type="checkbox"/> Disnea
	<input type="checkbox"/> Pausas de apnea
<b>Otros síntomas</b>	
<input type="checkbox"/> Vómitos	<input type="checkbox"/> Diarrea
	<input type="checkbox"/> Anosmia
	<input type="checkbox"/> Disgeusia

### EXPLORACIÓN FÍSICA

	Valoración	Observaciones
Auscultación pulmonar	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Patológica	
Exploración faríngea	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Patológica	

### ANTECEDENTES DE RIESGO

<input type="checkbox"/> Enfermedad cardiovascular crónica	<input type="checkbox"/> Enfermedad renal crónica
<input type="checkbox"/> Hipertensión arterial (HTA)	<input type="checkbox"/> Otras enfermedades crónicas
<input type="checkbox"/> Enfermedad respiratoria crónica (incluye asma)	<input type="checkbox"/> Obesidad
<input type="checkbox"/> Enfermedades metabólicas (incluye diabetes)	<input type="checkbox"/> Hábito tabáquico
<input type="checkbox"/> Enfermedad hepática crónica	<input type="checkbox"/> Embarazo

### DATOS EPIDEMIOLÓGICOS (menores de 5 años)

<input type="checkbox"/> Convivencia con hermanos	Nº de hermanos: _____
<input type="checkbox"/> Asistencia a guardería	

### ESTADO INMUNITARIO. Dosis administradas fuera de la Comunidad de Madrid

	COVID	Gripe	Neumococo	VRS
Nº dosis				
Fecha última dosis				

### DATOS DE LABORATORIO. Entrada automática

<input type="checkbox"/> Código de muestra vinculado al episodio	<input type="checkbox"/> Fecha de la toma	<input type="checkbox"/> Fecha del resultado
<input type="checkbox"/> Resultado (COVID, gripe, VRS, otros)	<input type="checkbox"/> Caracterización genética	

## 6. BIBLIOGRAFÍA

<sup>i</sup> World Health Organization (WHO). Maintaining surveillance of influenza and monitoring SARS-CoV-2 – adapting Global Influenza surveillance and Response System (GISRS) and sentinel systems during the COVID-19 pandemic: Interim guidance. Geneva: WHO; 2020. Disponible en:

[https://www.who.int/publications/i/item/maintaining-surveillance-of-influenza-and-monitoring-sars-cov-2-adapting-global-influenza-surveillance-and-response-system-\(gisrs\)-and-sentinel-systems-during-the-covid-19-pandemic](https://www.who.int/publications/i/item/maintaining-surveillance-of-influenza-and-monitoring-sars-cov-2-adapting-global-influenza-surveillance-and-response-system-(gisrs)-and-sentinel-systems-during-the-covid-19-pandemic)

<sup>ii</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 surveillance guidance. Transition from COVID-19 emergency surveillance to routine surveillance of respiratory pathogens. October 2021. ECDC: Stockholm; 2021. Available from:

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-surveillance-guidance>

<sup>iii</sup> Operational considerations for respiratory virus surveillance in Europe. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe and Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022

## Anexo 3

# ESTRATEGIA DE INMUNIZACIÓN FRENTE A VRS EN LA CM EN LA TEMPORADA 2023/24

### Inmunización pasiva: Anticuerpos monoclonales

Los medicamentos autorizados en la actualidad para la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores por VRS en lactantes son productos para la inmunización pasiva, mediante el uso de anticuerpos monoclonales. Estos anticuerpos bloquean la actividad del VRS mediante su unión específica a receptores antigénicos.

En la actualidad no se cuenta con vacuna frente a VRS para población pediátrica, si bien hay algunos desarrollos que podrían estar disponibles en un plazo medio de tiempo. Hasta ahora, solo se disponía de un anticuerpo monoclonal, *palivizumab* (Synagis®), empleado únicamente en población pediátrica con riesgo muy elevado de desarrollar enfermedad grave por VRS. Su vida media menor de un mes, requiere una administración mensual durante la temporada de VRS, generalmente 5 dosis.

### Nirsevimab

Recientemente se ha autorizado la comercialización de otro anticuerpo monoclonal *nirsevimab* (Beyfortus®) 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. Este anticuerpo está autorizado en la UE desde el 31 de octubre de 2022.

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal IgG humano recombinante neutralizante de la proteína F de VRS modificada, de larga duración, por lo que solo requiere administrar una dosis al inicio de la temporada. Inhibe la fusión de membrana en la entrada del virus, neutralizando el virus.

### Eficacia clínica

Se ha analizado la eficacia clínica del nirsevimab en diferentes poblaciones de lactantes y en diferentes temporadas de circulación del VRS. Recientemente se dispone de datos en vida real. En general, son estudios multicéntricos, donde la variable principal a analizar es la eficacia de nirsevimab frente a placebo en la reducción de la infección de vías respiratorias inferiores por VRS atendida médicamente (IVRI-VRS AM) y la hospitalización por IVRI-VRS, a los 150 días de su administración. Algunos estudios analizan la gravedad y/o la reducción de la IVRI por todas las causas.

Los **ensayos clínicos** realizados hasta el momento arrojan una adecuada reducción de infecciones respiratorias inferiores por VRS y hospitalización en diferentes poblaciones de lactantes sanos:

- En lactantes sanos pretérmino (29 -34 semanas), reducción del 70,1% IVRI VRS AM y 78,4% de la hospitalización (Estudio D5290C00003).
- En lactantes sanos a término y pretérmino tardío (35 semanas), reducción del 76,4% de las IVRI AM, 76,8% de la hospitalización y reducción de 38,2% de las IVRI por cualquier causa (estudio MELODY completo).

En lactantes muy prematuros y/o con condiciones de riesgo para una infección respiratoria grave por VRS nirsevimab presenta un buen perfil de seguridad, similar a palivizumab, y niveles de anticuerpos protectores frente a VRS a los 150 días (estudio MEDLEY).

Próximamente se espera conocer los datos de eficacia en lactantes pretérmino (29-34 semanas) con condiciones asociadas de inmunodepresión como serían infección por VIH, tratamiento con quimioterapia, inmunodeficiencia primaria, entre otros (estudio MUSIC).

Recientemente se han publicado **datos en vida real** que muestran una alta reducción en la IVRI con hospitalización (83,21%) y en la gravedad (75,71%) durante la última temporada de VRS (2022-2023) (estudio HARMONY).

### Seguridad

Se ha analizado la seguridad de nirsevimab en las poblaciones ya señaladas, con un perfil similar a palivizumab en lactantes con riesgo de enfermedad grave, y en lactantes prematuros y a término.

### Posología, presentación y efectos adversos

Nirsevimab está disponible en dos presentaciones ([ficha técnica](#)):

- jeringa precargada con 50 mg de nirsevimab en 0,5 ml para lactantes con peso corporal <5 kg y
- jeringa precargada con 100 mg de nirsevimab en 1 ml para lactantes con peso corporal  $\geq$ 5 kg.

Los efectos adversos más frecuentes de nirsevimab (que pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son erupción cutánea que se produce en los 14 días posteriores a la inyección, y fiebre y reacciones en el lugar de la inyección que se producen en los 7 días posteriores a la inyección.

## Recomendaciones de inmunización frente a VRS en la temporada 2023-2024 en la Comunidad de Madrid

Ante la disponibilidad de un nuevo producto para la prevención y dado que se ha considerado que la infección por VRS constituye una importante carga de enfermedad en lactantes, se ha establecido una estrategia de inmunización poblacional a lactantes en la CM para la próxima temporada de circulación de VRS, entre octubre de 2023 y marzo de 2024, siguiendo las recomendaciones de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones<sup>1</sup>.

La utilización de nirsevimab a nivel poblacional persigue el mismo objetivo de prevención que el de las vacunas en edad pediátrica, siendo éste la prevención primaria de la enfermedad por VRS.

Se recomienda que reciban el anticuerpo monoclonal nirsevimab **los lactantes menores de 6 meses al inicio de la temporada** (nacidos desde el 1 de abril hasta el 23 de septiembre de 2023) **y los recién nacidos en la temporada** (nacidos desde el 1 de octubre de 2023 hasta el 31 de marzo de 2024).

En los prematuros de menos de 35 semanas (incluyendo los de edad gestacional menor de 29 semanas), se recomienda una sola dosis antes de cumplir 12 meses de edad.

La población pediátrica hasta 24 meses de edad con riesgo muy elevado de desarrollar enfermedad grave por VRS podrá recibir una sola dosis del anticuerpo monoclonal nirsevimab a criterio del facultativo responsable. Según el acuerdo nacional, se podrá considerar como población de alto riesgo la siguiente: cardiopatías congénitas con afectación hemodinámica significativa cianosantes o no cianosantes, displasia broncopulmonar, otras patologías de base con inmunodepresión grave (enfermedades oncohematológicas; inmunodeficiencias primarias; 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.

### Implementación de inmunización con nirsevimab en la Comunidad de Madrid. Campaña 2023/2024

La estrategia de inmunización en la CM es de carácter poblacional para la prevención de la morbi-mortalidad por VRS en la población pediátrica en la que se concentra la mayor carga de enfermedad por VRS: menor de 6 meses de edad al inicio de la temporada y nacidos durante la temporada de mayor circulación de VRS.

La temporada de circulación de VRS habitualmente transcurre entre octubre-noviembre y febrero-marzo, por lo que la **campaña** se iniciará el 1 de octubre de 2023 y finalizará el 31 de marzo de 2024.

La administración de nirvesimab a los lactantes menores de 6 meses se facilitará al comienzo de la temporada de VRS 2023/24 (mes de octubre 2023). En el caso de nacidos durante la temporada de VRS 2023/24, se administrará cercano al momento del nacimiento o en las primeras semanas de vida.

### Población diana de la campaña poblacional

La población diana serán los lactantes menores de 6 meses al inicio de la temporada (nacidos desde el 1 de abril hasta el 23 de septiembre de 2023) y los recién nacidos en la temporada (desde el 1 de octubre de 2023 hasta el 31 de marzo de 2024)

Como en otros programas de vacunación de la CM, las vacunas y productos inmunizantes financiados por la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad se destinarán y administrarán sin coste en el punto de administración para las personas residentes en la Comunidad de Madrid.

### Administración

La estrategia de implementación contempla la administración del nirsevimab en el ámbito hospitalario. Con ello, se pretende una mayor eficiencia en el uso de los recursos humanos y materiales necesarios para la implementación del programa.

- 1) A los lactantes nacidos en los meses de temporada (nacidos de 1 de octubre 2023 a 31 de marzo de 2024), se les administrará nirsevimab tras el nacimiento, preferentemente en las primeras semanas de vida.
- Nacidos en las maternidades de la red Servicio Madrileño de Salud (SERMAS): se les administrará nirsevimab preferentemente antes del alta hospitalaria. Es preciso gestionar, con carácter previo a la administración, la emisión de CIPA para el recién nacido, para garantizar la identificación del lactante a la hora del registro en el sistema de información de vacunas/inmunizaciones, así como el seguimiento y evaluación del programa.
- Nacidos en maternidades de la red sanitaria privada residentes en la CM: se les referirá a los centros de administración habilitados en determinados hospitales de la red del SERMAS, con cita previa mediante el sistema de "AUTOCITA" (ver apartado siguiente).

Se pondrá a disposición un servicio individualizado de provisión de dosis en caso necesario para recién nacidos que permanecen hospitalizados tras su nacimiento por enfermedad o complicación del parto, en centros hospitalarios que no disponen de distribución primaria de nirsevimab.

- 2) Los lactantes que tengan menos de seis meses al inicio de la temporada (nacidos de 1 de abril a 30 de septiembre de 2023) podrán citarse para su inmunización lo antes posible al inicio de la temporada de VRS (en el mes de octubre 2023) en cualquiera de los cinco hospitales de la red del SERMAS habilitados como puntos de administración:

- Hospital 12 de Octubre
- Hospital Infantil Niño Jesús
- Hospital Gregorio Marañón
- Hospital La Paz
- Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda

Para ello, deberán solicitar cita previa mediante el sistema de cita web "AUTOCITA". Además del sistema de información de Tarjeta Sanitaria CIBELES, se utilizará el sistema de información del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la CM para la identificación de los lactantes nacidos y residentes en la CM menores de 6 meses al inicio de la campaña de inmunización. Se enviará un SMS al teléfono de contacto registrado en dicho sistema, informando de la campaña y del enlace para solicitar cita en el sistema de "AUTOCITA" (<https://autocitavacuna.sanidadmadrid.org/autocita>)

- 3) La población pediátrica de hasta 24 meses de edad con riesgo muy elevado de desarrollar enfermedad grave por VRS podrá recibir el anticuerpo monoclonal nirsevimab a criterio del facultativo responsable, de acuerdo a las recomendaciones señaladas previamente. La cita de los menores de 24 meses se realizará desde la unidad en la que se realiza el seguimiento del niño de alto riesgo y la administración de nirsevimab se registrará en el registro de vacunas/inmunizaciones de la CM (SISPAL-vacunas).

### Registro de la administración

Se informará a los progenitores de la inmunización, debiendo prestar su consentimiento verbal, el cual quedará registrado en el sistema de información de vacunas/inmunizaciones.

Cada dosis de nirsevimab administrada, se registrará en el registro de vacunas/inmunizaciones de la CM (SISPAL-vacunas). Se realizará una adaptación del formulario de registro de vacunas de SISPAL para permitir el registro del nirsevimab.

El registro es necesario como información clínica, así como con fines de seguimiento y evaluación del programa de inmunización.

### Farmacovigilancia

Es muy importante que el personal sanitario notifique las sospechas de reacciones adversas al Centro de Farmacovigilancia de la CM a través de <https://www.notificaram.es>

Se debe informar a los progenitores que cualquier problema de salud que aparezca después de la administración de este medicamento puede consultarlo con su pediatra. Los progenitores también pueden notificar los acontecimientos adversos que consideren que hayan sido producidos por el medicamento en el sistema de Farmacovigilancia de la CM, a través de <https://www.notificaram.es>

### Formación

Se desarrollarán estrategias de educación e información sobre VRS y las medidas preventivas disponibles y futuras, dirigidas a personal sanitario.

Se realizarán sesiones formativas en formato webinar en la segunda quincena del mes de septiembre de 2023, orientadas a los profesionales implicados en los diferentes ámbitos.

Adicionalmente, se facilitará acceso profesional a recursos informativos online que se mantendrán accesibles a lo largo de la campaña.

### Seguimiento y Evaluación

Desde la SG de Prevención y Promoción, se realizará el seguimiento con carácter semanal de la evolución de la campaña de inmunización, incluida la distribución y gestión de stocks, así como adecuación del uso de nirsevimab a la estrategia definida en este protocolo.

Tras su finalización, se evaluará la campaña de inmunización en términos de cobertura y de efectividad de la inmunización.

## Bibliografía

- Respiratory syncytial virus (RSV). Green Book. Chapter 27a. September 2015. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/458469/Green\\_Book\\_Chapter\\_27a\\_v2\\_0W.PDF](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/458469/Green_Book_Chapter_27a_v2_0W.PDF)
- Grupo de Trabajo utilización de nirsevimab frente a infección por virus respiratorio sincitial de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, julio 2023. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Nirsevimab.pdf>
- Rima B, Collins P, Easton A, Fouchier R, Kurath G, Lamb RA, Lee B, Maisner A, Rota P, Wang L, Ictv Report Consortium. ICTV Virus Taxonomy Profile: Pneumoviridae. J Gen Virol. 2017 Dec;98(12):2912-2913. doi: 10.1099/jgv.0.000959. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29087278; PMCID: PMC5775899.
- Alan R. Schroeder, Jonathan M. Mansbach, Michelle Stevenson, Charles G. Macias, Erin Stucky Fisher, Besh Barcega, Ashley F. Sullivan, Janice A. Espinola, Pedro A. Piedra, Carlos A. Camargo; Apnea in Children Hospitalized With Bronchiolitis. Pediatrics November 2013;132 (5): e1194–e1201. 10.1542/peds.2013-1501.
- Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. Pediatrics [Internet]. 2014;134(5):e1474-502. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-2742>
- Li Y, Wang X, Blau DM, 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. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7613574/pdf/EMS153575.pdf>
- Ofman G, Pradarelli B, Caballero MT, Bianchi A, Grimaldi LA, Sancilio A, et al. Respiratory failure and death in vulnerable premature children with lower respiratory tract illness. J Infect Dis [Internet]. 2020 [citado el 26 de junio de 2023];222(7):1129–37. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article/222/7/1129/5719603>
- Nam HH, Ison MG. Respiratory syncytial virus infection in adults. BMJ [Internet]. 2019 [citado el 26 de junio de 2023];366:l5021. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l5021.long>
- Montero MP, Gil-Prieto R, Walter S, Blanquer FA and Gil De Miguel A. Burden of severe bronchiolitis in children up to 2 years of age in Spain from 2012 to 2017. Human vaccines & Immunotherapeutics 2022, vol. 18, No 1, e1883379. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8920124/pdf/KHVI\\_18\\_1883379.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8920124/pdf/KHVI_18_1883379.pdf)
- Nguyen-Van-Tam JS, O'Leary M, Martin ET, et al. Burden of respiratory syncytial virus infection in older and high-risk adults: a systematic review and meta-analysis of the evidence from developed countries. Eur Respir Rev. 2022;31(166):220105. Disponible en:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9724807/pdf/ERR-0105-2022.pdf>
- Zheng Z, Warren JL, Shapiro ED, et al. Estimated incidence of respiratory hospitalizations attributable to RSV infections across age and socioeconomic groups. *Pneumonia Nathan*. 2022;14(1):6. Disponible en:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9592130/pdf/41479\\_2022\\_Article\\_98.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9592130/pdf/41479_2022_Article_98.pdf)
  - Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med*. 2022;S2213-2600(22)00414-3.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9764871/pdf/main.pdf>
  - Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en Atención Primaria (IRAs) y en Hospitales (IRAG) en España. Gripe, COVID-19 y otros virus respiratorios. Semana 22/2023. Nº 134. Del 29 de mayo al 4 de junio de 2023.
  - Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad de Madrid. Vigilancia sindrómica de las Infecciones Respiratorias Agudas (IRAs). Informe epidemiológico semanal. Comunidad de Madrid. Semana 28. Martes, 18 de julio de 2023.
  - Dirección General de Salud Pública. Situación epidemiológica del Virus Respiratorio Sincitial (VRS). Comunidad de Madrid. Temporadas 2016/17 a 2022/23. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid; Nº 8. Volumen 28. Agosto 2023.
  - OMS. Reunión del Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico en materia de inmunización, octubre 2022: conclusiones y recomendaciones. Boletín epidemiológico semanal. Weekly epidemiological record (WER) No 1, 2023, 98, 1-18. Disponible en:  
<http://www.who.int/wer>
  - WHO. Progress and future directions of WHO respiratory syncytial virus surveillance-Report from the WHO meeting in November 2022. Weekly epidemiological record (WER) No 15, 2023, 98, 159-166. Disponible en:  
<http://www.who.int/wer>
  - ECDC. Intensified circulation of respiratory syncytial virus (RSV) and associated hospital burden in the EU/EEA. 12 December 2022. Disponible en:  
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-20221128-473.pdf>
  - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Synagis® (palivizumab). [consultado 21 de marzo de 2023]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/199117004/FT\\_199117004.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/199117004/FT_199117004.pdf)
  - Papi A, Ison MG, Langley JM, et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023;388(7):595-608. Disponible en:  
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2209604?articleTools=true>
  - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Beyfortus® (nirsevimab). Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1221689004/FT\\_1221689004.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1221689004/FT_1221689004.html.pdf)
  - European Medicines Agency (EMA). Beyfortus (*nirsevimab*). Disponible en:

- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/beyfortus-epar-medicine-overview\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/beyfortus-epar-medicine-overview_es.pdf)
- European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica Beyfortus® (nirsevimab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_es.pdf)
  - Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383(5):415–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1913556>
  - 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* [Internet]. 2022 [citado el 2 de agosto de 2023];386(9):837–46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35235726/>
  - Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, Atanasova V, Bosheva M, Cabañas F, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health* [Internet]. 2023 [citado el 2 de agosto de 2023];7(3):180–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36634694/>
  - Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med*. 3 de marzo de 2022;386(9):892-4. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35235733/>

# Guía técnica NIRSEVIMAB (Beyfortus®)

## 1 Composición

Nirsevimab (Beyfortus®) es un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología recombinante.

Se presenta en forma de suspensión inyectable en jeringa precargada, con dos presentaciones de 50 mg de nirsevimab en 0,5 ml (Beyfortus 50 mg) y de 100 mg de nirsevimab en 1ml (Beyfortus 100 mg).

Los excipientes incluidos son los siguientes: L-histidina, hidrocloreuro de L-histidina, hidrocloreuro de L-arginina, sacarosa, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables

## 2 Mecanismo de acción

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ humano recombinante de larga duración, neutralizante de la conformación de prefusión de la proteína F del Virus Respiratorio Sincitial (VRS) que ha sido modificada para extender la semivida en suero. Nirsevimab se une a un epítipo altamente conservado en el sitio antigénico Ø de la proteína de prefusión para las cepas del subtipo A y B del VRS. Nirsevimab inhibe el paso esencial de fusión de membrana en el proceso de entrada viral, neutralizando el virus y bloqueando la fusión célula-célula.

## 3 Indicación y posología

Nirsevimab está indicado para la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores producida por el VRS en neonatos y lactantes durante su primera temporada del VRS.

**Dosis recomendada:** Se recomienda una dosis única de 50 mg administrados vía intramuscular para lactantes con peso corporal <5 kg y una dosis única de 100 mg administrados vía intramuscular para lactantes con peso corporal ≥5 kg.

Nirsevimab se debe administrar antes del comienzo de la temporada del VRS, o desde el nacimiento en lactantes nacidos durante la temporada del VRS.

En lactantes sometidos a cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar, se puede administrar una dosis adicional lo antes posible una vez que el lactante esté estable después de la cirugía

para asegurar niveles séricos adecuados de nirsevimab. En los primeros 90 días tras recibir la primera dosis, la dosis adicional debe ser de 50 mg o 100 mg según el peso corporal. Si han transcurrido más de 90 días después de la primera dosis, la dosis adicional podría ser una dosis única de 50 mg independientemente del peso corporal, para cubrir el resto de la temporada del VRS.

No hay datos de seguridad y eficacia disponibles en dosis repetidas.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de nirsevimab en niños de 2 a 18 años (no se dispone de datos).

#### **4 Conservación y administración**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. No agitar ni exponer al calor directo. Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Nirsevimab se administra únicamente por vía intramuscular, preferiblemente en la cara anterolateral del muslo.

Este medicamento debe administrarse por un profesional sanitario entrenado usando técnicas asépticas para asegurar la esterilidad.

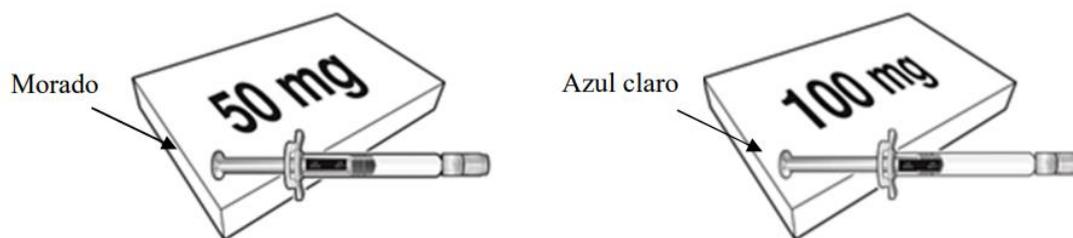
Inspeccionar visualmente el medicamento para detectar partículas y decoloración antes de la administración. El medicamento es una solución transparente a opalescente, incolora a amarilla. No inyectar si el líquido está turbio, decolorado o contiene partículas grandes o partículas extrañas. No utilizar si la jeringa precargada se ha caído o dañado, o si se ha roto el sello de seguridad del envase.

#### **Instrucciones de administración**

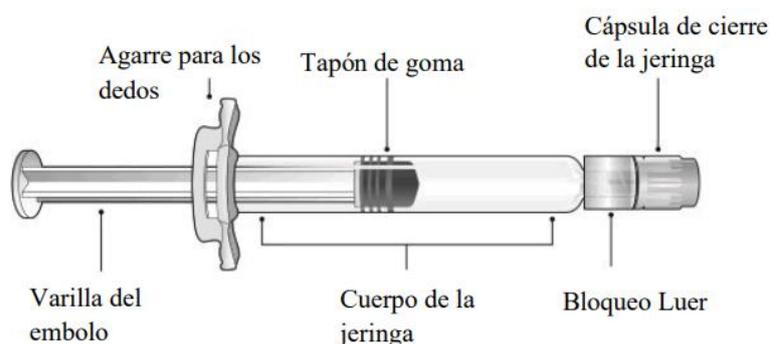
Este medicamento se presenta en jeringa precargada de vidrio tipo I con bloqueo Luer siliconado con un tapón de émbolo recubierto de FluroTec. Cada jeringa precargada contiene 0,5 ml o 1 ml de solución.

Beyfortus 50 mg (0,5 ml) jeringa precargada con varilla de émbolo morado.

Beyfortus 100 mg (1 ml) jeringa precargada con varilla de émbolo azul claro.



**Figura 1:** Componentes de la jeringa con bloqueo Luer



**Paso 1:** Sosteniendo el bloqueo Luer en una mano (evite sostener la varilla del émbolo o el cuerpo de la jeringa), desenroscar la cápsula de cierre de la jeringa girándola con la otra mano en sentido contrario a las agujas del reloj.

**Paso 2:** Colocar una aguja de bloqueo Luer a la jeringa precargada girando suavemente la aguja en el sentido de las agujas del reloj sobre la jeringa precargada hasta que se note una ligera resistencia.

**Paso 3:** Sostener el cuerpo de la jeringa con una mano y tirar con cuidado del capuchón de la aguja directamente con la otra mano. No sostener la varilla del émbolo mientras se retira la cubierta de la aguja porque el tapón de goma podría moverse. No tocar la aguja ni dejar que toque ninguna superficie. No volver a tapar la aguja ni desprenderla de la jeringa.

**Paso 4:** Administrar todo el contenido de la jeringa precargada como inyección intramuscular, preferiblemente en la cara anterolateral del muslo. El músculo glúteo no se debe utilizar rutinariamente como sitio de inyección debido al riesgo de daño al nervio ciático.

### Eliminación

Cada jeringa precargada es para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 5 Contraindicaciones y precauciones de uso

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### **Hipersensibilidad y anafilaxia**

Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, con anticuerpos monoclonales. Si se observan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad o anafilaxia clínicamente significativa, suspender inmediatamente la administración e iniciar el tratamiento adecuado con medicamentos y/o terapia de soporte.

### **Trastornos hemorrágicos clínicamente significativos**

Al igual que con otras inyecciones intramusculares, nirsevimab se debe administrar con precaución en lactantes con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación.

## 6 Interacciones con otros medicamentos

No se han realizado estudios de interacciones. Los anticuerpos monoclonales no suelen tener un potencial significativo de interacción, ya que no afectan directamente a las enzimas del citocromo P450 y no son sustratos de transportadores hepáticos o renales. Los efectos indirectos en las enzimas del citocromo P450 son poco probables ya que la diana de nirsevimab es un virus exógeno.

### **Administración concomitante con vacunas**

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

En ensayos clínicos, cuando nirsevimab se administró con vacunas infantiles habituales, el perfil de seguridad y reactogenicidad fue similar al de las vacunas infantiles administradas de forma aislada.

Nirsevimab se puede administrar concomitantemente con vacunas infantiles. Cuando se administra concomitantemente con vacunas inyectables, se debe administrar con jeringas separadas y en diferentes lugares de inyección.

## 7 Sospecha de reacciones adversas y notificación

La reacción adversa más frecuente fue la erupción (0,7%) que se produjo en los 14 días posteriores a la dosis. La mayoría de los casos fueron de intensidad leve a moderada. Además, se notificaron pirexia y reacciones en el lugar de la inyección en una tasa de 0,6% y 0,4% dentro

de los 7 días posteriores a la dosis, respectivamente. Las reacciones en el lugar de la inyección no fueron graves.

### **Inmunogenicidad**

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad.

#### ***Notificación de reacciones adversas***

El objetivo de la notificación de las reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H) es detectar precozmente los posibles nuevos riesgos a medicamentos una vez autorizados. Se debe notificar cualquier acontecimiento adverso que ocurra tras la administración de nirsevimab, no necesariamente tiene que sospecharse una relación causal con el medicamento. La notificación debe hacerse a través de <https://www.notificaRAM.es> preferentemente a través de un profesional sanitario del centro donde se administró.

### **Sobredosis**

No hay ningún tratamiento específico en caso de sobredosis con nirsevimab. Si se produce sobredosis, se debe monitorizar al paciente para detectar la aparición de reacciones adversas y se le debe proporcionar tratamiento sintomático según sea necesario.

## **8 Eficacia clínica**

La eficacia y la seguridad de nirsevimab se evaluaron en dos ensayos multicéntricos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo para la prevención de infección de las vías respiratorias inferiores por VRS en lactantes a término y prematuros (edad gestacional  $\geq 29$  semanas) que se exponen a su primera temporada del VRS.

La seguridad y la farmacocinética de nirsevimab también se evaluaron en un ensayo multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con palivizumab en lactantes de edad gestacional  $< 35$  semanas con mayor riesgo de enfermedad grave por VRS, incluidos los lactantes extremadamente prematuros (edad gestacional  $< 29$  semanas) y los lactantes con enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad, o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, que entran en su primera temporada del VRS.

Se determinó la incidencia de infección de las vías respiratorias inferiores (IVRI) atendidas médicamente (incluida la hospitalización) causada por el VRS confirmado por RT-PCR, caracterizada predominantemente como bronquiolitis o neumonía, hasta 150 días después de la dosificación. Los signos de IVRI se definieron por la presencia de uno de los siguientes hallazgos en la exploración física que indicara afectación de las vías respiratorias inferiores (p.

ej., roncós, estertores, crepitaciones o sibilancias); y al menos un signo de gravedad clínica (aumento de la frecuencia respiratoria, hipoxemia, hipoxia aguda o insuficiencia ventilatoria, apnea de nueva aparición, aleteos nasales, retracciones, gruñidos o deshidratación debido a dificultad respiratoria).

También se estimó la incidencia de hospitalización en lactantes con IVRI por VRS. La hospitalización por VRS se definió como la hospitalización por IVRI con una prueba de VRS positiva, o empeoramiento del estado respiratorio y prueba de VRS positiva en un paciente ya hospitalizado. También se evaluó IVRI por VRS muy grave, definido como IVRI por VRS con hospitalización y la necesidad de oxígeno suplementario o líquidos intravenosos.

En un análisis agregado de los participantes de los ensayos clínicos multicéntricos realizados en prematuros sanos y a término y/o pretérmino tardío se obtuvieron los datos que aparecen en la Tabla 1.

Tabla 1.- Eficacia en lactantes a término y prematuros frente a IRVI por VRS (IC al 95%)

<b>Eficacia en lactantes frente a IRVI por VRS hasta 150 días después de la dosis</b>	
Muy prematuros y moderadamente prematuros (edad gestacional $\geq 29$ a $< 35$ semanas)	70,1% (52,3-81,2)
A término y prematuros tardíos (edad gestacional $\geq 35$ semanas)	74,5% (49,6-87,1)
<b>Eficacia en lactantes frente a IRVA por VRS con hospitalización hasta 150 días después de la dosis</b>	
Muy prematuros y moderadamente prematuros (edad gestacional $\geq 29$ a $< 35$ semanas)	78,7% (51,9-90,3)
A término y prematuros tardíos (edad gestacional $\geq 35$ semanas)	62,1% (-8,6-86,8)
<b>Eficacia en lactantes frente a IRVI por VRS muy grave hasta 150 días después de la dosis</b>	
Muy prematuros y moderadamente prematuros (edad gestacional $\geq 29$ a $< 35$ semanas)	87,5% (62,9-95,8)
A término y prematuros tardíos (edad gestacional $\geq 35$ semanas)	64,2% (-12,1-88,6)

Estos datos se han completado, con la continuación del segundo ensayo clínico que tuvo que interrumpir el reclutamiento por la pandemia. En este estudio, se incluyeron un total de 3.012 lactantes a término y pretérmino tardío. La eficacia de nirsevimab frente a placebo en la reducción de riesgo relativo fue de 76,4% para la IVRI VRS AM, del 76,8% en IVRI VRS con hospitalización y del 78,6% IVRI VRS muy grave.

Se determinaron las variantes de escape tras tres pases en cultivo celular de cepas de VRS A2 y B9320 en presencia de nirsevimab. Es posible que las variantes resistentes a nirsevimab puedan tener resistencia cruzada a otros anticuerpos monoclonales dirigidos a la proteína F de VRS.

### **Duración de la protección**

Según los datos clínicos y farmacocinéticos, la duración de la protección proporcionada por nirsevimab es de al menos 5 meses.

## 9 Bibliografía

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Beyfortus. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1221689004/FT\\_1221689004.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1221689004/FT_1221689004.html.pdf)
  - European Medicines Agency (EMA). Beyfortus (*nirsevimab*). Disponible en:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/beyfortus-epar-medicine-overview\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/beyfortus-epar-medicine-overview_es.pdf)
  - European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica Beyfortus. Disponible en:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_es.pdf)
  - Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383(5):415–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1913556>
  - 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* [Internet]. 2022 [citado el 2 de agosto de 2023];386(9):837–46. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35235726/>
  - Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, Atanasova V, Bosheva M, Cabañas F, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health* [Internet]. 2023 [citado el 2 de agosto de 2023];7(3):180–9. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36634694/>
  - Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med*. 3 de marzo de 2022;386(9):892-4. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35235733/>
-