

Original breve

Rosa Rodríguez-Fernández^{1,2} 
Felipe González-Martínez^{1,2} 
Inés Ojeda Velázquez¹
Marta Rodríguez Díaz¹
María Victoria Capozzi Bucciol¹
María Isabel González-Sánchez^{1,2} 
Jimena Pérez-Moreno^{1,2} 
Blanca Toledo del Castillo^{1,2} 

Efectividad de nirsevimab en la prevención de los ingresos por bronquiolitis por virus respiratorio sincitial en lactantes

¹Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Gregorio Marañón
²Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, España

Article history

Received: 24 February 2024; Revision Requested: 1 April 2024; Revision Received: 27 April 2024;
Accepted: 2 September 2024; Published: 23 September 2024

RESÚMEN

Introducción. La bronquiolitis por virus respiratorio sincitial (VRS) es la primera causa de hospitalización en lactantes. Esta temporada disponemos de un anticuerpo monoclonal de vida media prolongada (Nirsevimab) para prevenir esta enfermedad en los lactantes nacidos entre el 1 abril-30 de septiembre 2023, y los nacidos durante la epidemia (octubre 2023-marzo 2024). El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la implementación de este anticuerpo en los ingresos por VRS en un hospital de tercer nivel.

Material y métodos. Estudio observacional, retrospectivo y analítico. Se incluyeron todos los pacientes <6 meses al inicio de la epidemia en el mes de octubre ingresados por bronquiolitis en 2 tiempos: T1 o Tiempo Pre-nirsevimab: 1 septiembre 2015-30 septiembre 2023 y T2 o Tiempo nirsevimab: 1 octubre-31 diciembre 2023. La población de referencia fueron los ingresos totales debidos a cualquier causa de lactantes <6 meses. Se calculó la reducción del porcentaje de ingresos (RPI) debidos a VRS respecto al total de ingresos en ambos periodos, y se calculó el test doble negativo para calcular la efectividad de la intervención (1-Odds ratio) x 100.

Resultados. En menores de 6 meses de edad encontramos disminución en el número de ingresos por bronquiolitis VRS entre la última temporada y las 7 previas [574/1195 (48%) vs 6/138 (4,3%); p<0,01, RPI: 91%]. En la temporada 2023/2024 la efectividad de nirsevimab en menores de 6 meses fue del 85% (IC 95%:32-97%).

Conclusiones. La implementación de nirsevimab ha tenido un importante impacto en el número de ingresos hospitalarios por bronquiolitis VRS. No hubo diferencias en la gravedad de la bronquiolitis.

Palabras clave: Bronquiolitis, VRS, prevención, anticuerpos monoclonales, nirsevimab.

Nirsevimab effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants

ABSTRACT

Introduction. Respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis is the leading cause of hospitalization in infants. This season, a long half-life monoclonal antibody (Nirsevimab) is available to prevent this disease for all infants born from 1 April-30 September to 2023 and all those born during RSV season (October2023- March 2024). The aim of this study was to evaluate the impact of the implementation of this antibody on RSV admissions in a tertiary hospital.

Material and methods. Observational, retrospective and analytical study. All patients <6 months in October admitted for bronchiolitis at 2 time points were included: T1 or Pre-nirsevimab time: 1 September 2015-30 September 2023 and T2 or Nirsevimab time: 1 October-31 December 2023. Total admissions due to any cause of infants <6 months in the same period were used as the reference population. To assess the impact of the implementation of nirsevimab, we calculated the reduction in the percentage of admissions due to RSV with respect to total admissions in both periods, and also in the 2023-2024 season we calculated the double negative test to calculate the effectiveness of the intervention (1-Odds ratio) x 100.

Results. In infants under 6 months of age, we found significant differences in the number of admissions for RSV bronchiolitis between the last season and the previous 7 seasons [574/1195 (48%) vs 6/138 (4.3%); p<0.01, RPI: 91%]. In the 2023/2024 season, the effectiveness of nirsevimab in preventing admission for RSV bronchiolitis in children under 6 months of age was 85% (CI 95%: 32-97%).

Conclusions. The implementation of nirsevimab has had an important impact on the number of hospital admissions for RSV bronchiolitis. There were no differences in the severity of bronchiolitis.

Keywords: Bronchiolitis, RSV, prevention, monoclonal antibodies, nirsevimab

Correspondencia:
Rosa Rodríguez-Fernández.
Sección de Pediatría Interna Hospitalaria. Servicio de Pediatría. Hospital Gregorio Marañón.
Calle O'Donnell 50, 28007, Madrid, España.
E-mail: rrfernandez@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis por virus respiratorio sincitial (VRS) es la primera causa de hospitalización en lactantes. Es responsable de 3,4 millones de ingresos de lactantes en todo el mundo y es la segunda causa de muerte en niños menores de 12 meses, especialmente en países con bajos recursos socioeconómicos [1-4].

Es una enfermedad epidémica y estacional que ocurre en nuestra latitud entre octubre y marzo. Cada temporada de VRS supone un reto para el sistema sanitario debido al elevado número de lactantes afectados y al gran número de ingresos, que ocasiona falta de camas hospitalarias convencionales y también en las unidades de cuidados intensivos [5,6].

A pesar de que VRS se descubrió en 1956 y que se trata de un importante reto de salud global, hasta ahora no disponíamos de terapias específicas ni de estrategias de prevención para todos los lactantes. En la década de los '60 se desarrolló una vacuna inactivada para prevenir la infección por VRS en niños, que resultó un fracaso. Este desafortunado hecho ha lastrado durante más de 50 años el desarrollo de estrategias preventivas frente a VRS [7-9].

En el año 2013, se describió que la proteína de superficie de fusión (F) del VRS tenía dos configuraciones [10, 11]: la forma post-fusión alargada, muy estable, la única conocida hasta ese momento, es la forma en que la proteína F se encuentra una vez que ha entrado en el organismo; y una nueva configuración, la forma pre-fusión, redondeada, inestable, es la forma en que se encuentra la proteína F antes de entrar en el organismo. Destaca que en su forma pre-fusión, la proteína F muestra sitios antigénicos con mayor potencia neutralizante, que no existen en su forma post-fusión; por ejemplo el sitio Ø.

Este hallazgo impulsó el desarrollo de una nueva generación de anticuerpos monoclonales de vida media prolongada (nirsevimab) que actúan sobre el sitio Ø de la proteína Pre-F de VRS para prevenir esta enfermedad en todos los lactantes menores de 6 meses [8].

A finales de septiembre de 2023, nuestro país incluyó la profilaxis universal contra el VRS en su calendario de inmunización. [12] La población diana fueron los lactantes nacidos entre el 1 abril y el 30 de septiembre de 2023 (menores de 6 meses al inicio de la epidemia en octubre 2023), los recién nacidos durante la temporada y los grupos de riesgo.

El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la implementación de nirsevimab sobre los ingresos VRS en lactantes menores de 6 meses de edad al inicio de la epidemia VRS, en un hospital de tercer nivel, comparando la actual temporada 2023-2024 con las 7 temporadas anteriores desde 2015.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional y analítico. Los análisis descriptivos incluyeron todos los < 2 años de edad diagnosticados de bronquiolitis VRS en el periodo comprendido entre 1 septiembre 2015- 31 diciembre 2023. Para el impacto de la

administración de nirsevimab se analizaron los ingresos por bronquiolitis VRS en los lactantes <6 meses al inicio de la epidemia en cada temporada.

Se describen 2 tiempos:

T1: incluye a todos los menores de 6 meses ingresados por bronquiolitis VRS entre el 1 de septiembre de 2015-30 de septiembre de 2023 antes de la implementación de nirsevimab.

T2: incluye prospectivamente todos los menores de 6 meses ingresados por bronquiolitis VRS entre el 1 octubre de 2023-31 de diciembre de 2023 tras la implementación de nirsevimab.

En este estudio se incluyeron los datos de la primera parte de las epidemias de VRS (octubre a diciembre) ya que en el momento de realizar este análisis la epidemia de VRS 2023-2024 aún estaba activa. Se excluyeron para los análisis de impacto de la administración de nirsevimab las epidemias coincidentes con la pandemia COVID 19 ya que las características clínicas y epidemiológicas de estas dos temporadas fueron diferentes [13,14]. Se utilizó como población de referencia para establecer el denominador en los análisis el número de ingresos totales en <6 meses en ese mismo periodo.

El diagnóstico microbiológico se realizó mediante test rápido antigénico entre 2015-2019 y mediante PCR en muestras nasofaríngeas entre 2020-2023. La sensibilidad de los test de antígenos oscila entre el 80-90% y la especificidad alrededor del 95% [15]

La identificación de los pacientes se realizó con los códigos del CIE- 10: J21.0, bronquiolitis aguda VRS; J12.1, neumonía VRS; y J21.9 bronquiolitis no especificada. El estado de inmunización con nirsevimab se recogió de la historia clínica.

El análisis estadístico se realizó mediante el software R versión 3.5.3 [16] y GraphPad Prism versión 9.5.1. Para valorar el impacto de la implementación de nirsevimab se realizaron dos aproximaciones:

1. Se calculó la reducción del porcentaje de ingreso de bronquiolitis VRS (RPI) comparando T2 con T1 en menores de 6 meses utilizando como denominador el total de ingresos de lactantes de la misma edad por cualquier causa.

2. En T2, se utilizó un diseño de casos y controles mediante el "test doble negativo" y la efectividad se calculó como $(1 - \text{odds ratio}) \times 100\%$. En este análisis los casos fueron lactantes < 6 meses al inicio de la epidemia ingresados por bronquiolitis que dieron positivo en las pruebas del VRS y los controles eran lactantes < 6 meses con resultados negativos en las pruebas del VRS teniendo en cuenta en ambos casos si recibieron o no nirsevimab [17].

Se han realizado análisis de sensibilidad comparando la temporada 2023-2024 en la que se administró nirsevimab con las temporadas en las que hubo menor número de ingresos por bronquiolitis por VRS, se ha analizado también el impacto de nirsevimab en los no candidatos a inmunización y además un análisis de sensibilidad utilizando como denominador el número total de ingresos debidos a bronquiolitis de cualquier etiología. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$.

Tabla 1			
Características clínicas y epidemiológicas de los ingresos por bronquiolitis por VRS en menores de 6 meses al inicio de la epidemia según temporada de administración de nirsevimab (incluye solo ingresos octubre-diciembre)			
VARIABLE	T ₁ (n=574)	T ₂ (n=21)	p
Sexo varón	302/574 (52,6%)	12/21 (57,1%)	0,82
Antecedentes personales	107/574 (18,6%)	3/21 (14,3%)	0,77
Prematuridad	77/574 (13,4%)	2/21 (9,5%)	0,90
<28 semanas EG	3/574 (0,5%)	0/21 (0%)	
28- 32 semanas EG	2/574 (0,3%)	0/21 (0%)	0,90
32-36 semanas EG	74/574 (12,9%)	2/21 (9,5%)	
No prematuro	495/574 (86,3%)	19/21 (90,5%)	
Score gravedad			
Leve	43/574 (7,5%)	3/21 (14,2%)	
Moderado	278/574 (48,4%)	9/21 (42,9%)	0,42
Grave	253/574 (44,1%)	9/21 (42,9%)	
Estancia media (días)	5 (4-8)	5 (3-7)	0,41
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS			
Leucocitos	10.300 (7.800-13.475)	11.700 (8.200-16.500)	0,43
Neutrofilos	3.800 (2.228-6.450)	5.800 (2200-6.000)	0,96
Linfocitos	4.500 (3.100-6.200)	5.100 (4.600-8.300)	0,45
PCR	2,5 (0,7-7,2)	1,7 (0,4-4,2)	0,80
TRATAMIENTO			
O ₂	549/574 (95,6%)	18/21 (85,7%)	0,10
OAF	267/574 (46,5%)	9/21 (42,9%)	0,82
Aerosoles			
No aerosoles	304/574 (53%)	20/21 (95,2%)	
Adrenalina	240/574 (41,8%)	1/21(4,8%)	<0,01*
Salbutamol	22/574 (3,8%)	0/21 (0%)	
Suero hipertónico solo	8/574 (1,4%)	0/21 (0%)	
Corticoides	5/574 (0,8%)	0/21 (0%)	0,98
Antibiótico	122/574 (21,3%)	2/21 (9,5%)	0,27
Nutrición enteral	194/574 (33,8%)	7/21 (33,3%)	0,96
Ingreso en UCIP	172/574 (29,8%)	6/21 (28,6%)	0,98
VMNI	158/574 (27,5%)	6/21 (28,6%)	0,92
VMI	25/574 (4,4%)	0/21 (0%)	0,90

OAF: oxigenoterapia de alto flujo. O₂: oxígeno, PCR: proteína C reactiva, UCIP: Unidad de cuidados intensivos pediátricos, VMNI: Ventilación mecánica no invasiva, VMI: Ventilación mecánica invasiva. T₁: Temporadas desde 2015-2023 incluye solo primera mitad de las epidemias (octubre-diciembre). T₂: Temporada 2023-2024 incluye solo la primera mitad de la epidemia (octubre-diciembre)

RESULTADOS

Se incluyeron 2.109 lactantes menores de 2 años de edad ingresados por bronquiolitis entre el 1 septiembre 2015-31 de diciembre de 2023. De ellos, 1.333 ingresaron por bronquiolitis VRS, con una edad de 3,5 (1,5-8) meses y una estancia media

de 5 (3-7) días. El 18% de bronquiolitis VRS presentaron neumonía en la radiografía de tórax, el 34% precisaron oxigenoterapia de alto flujo (OAF) y 19,5% ingresaron en UCIP. Analizando todos los lactantes ingresados por bronquiolitis por VRS encontramos que la edad fue mayor en T₂: 7,2 (2-12) meses que en T₁: 3 (1,5-7) meses; p<0,01.

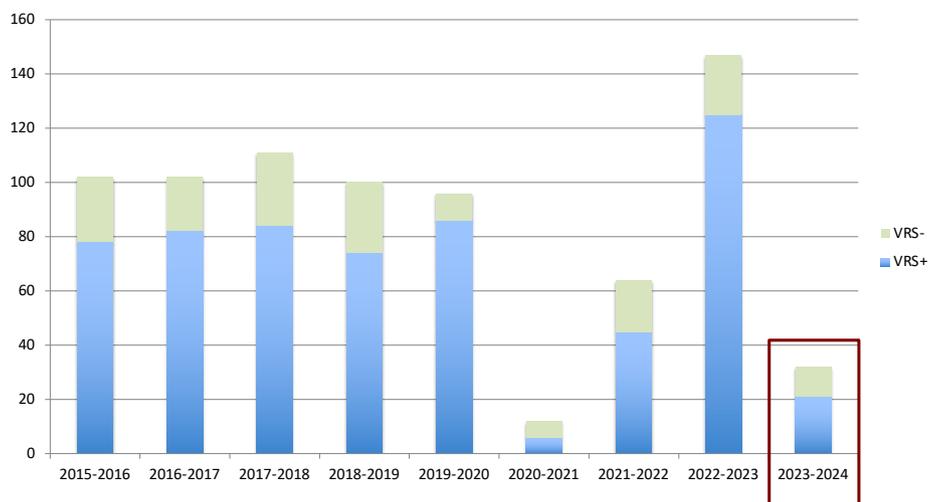


Figura 1

Distribución de las hospitalizaciones por bronquiolitis por VRS y otros virus desde 2015 hasta 2023. El eje horizontal (eje x) representa todas estaciones analizadas; el eje vertical (eje y) muestra el número total de casos de bronquiolitis VRS positivo y negativo ingresados por mes en el periodo de estudio. Destaca la última estación 2023-2024 (en recuadro rojo) con la importante disminución del número de ingresos tras la implementación de nirsevimab. Destaca asimismo la temporada 2020-2021 con importante descenso del número de hospitalizaciones por VRS debido a la pandemia COVID-19.

En T1, ingresaron en nuestro hospital entre los meses de octubre a diciembre un total de 1.195 niños <6 meses por cualquier causa, 718 ingresaron por bronquiolitis (574 de ellos fueron bronquiolitis por VRS) y en T2, ingresaron 138 lactantes <6 meses por cualquier causa, de ellos 32 ingresaron por bronquiolitis (21 fueron bronquiolitis por VRS).

Impacto de la estrategia de inmunización con nirsevimab en menores de 6 meses

1.- Primera aproximación: Cuando comparamos la última epidemia con las 7 epidemias previas existían importantes diferencias en el número de ingresos por bronquiolitis por VRS [574/1195 (48%) en T1 vs 21/138 (15,2%) en T2; $p < 0,01$, RPI: 68,7%]. Si excluimos del análisis aquellos lactantes candidatos a nirsevimab que no lo recibieron: [574/1195 (48%) vs 6/138 (4,3%); $p < 0,01$, RPI: 91%].

No encontramos diferencias en cuanto a estancia media, necesidad de OAF e ingreso en UCIP entre ambos periodos (Tabla 1).

2.- Segunda aproximación. En T2 ingresaron 21 lactantes < 6 meses al inicio de la epidemia por bronquiolitis por VRS, 6 (28%) habían recibido nirsevimab y 15 no; en el mismo periodo ingresaron 11 lactantes por bronquiolitis debida a otras causas de los cuales 8 recibieron nirsevimab (72%) y 3 no; ($p = 0,02$); la efectividad del nirsevimab frente a la hospitalización por VRS fue del 85% (IC 95%: 32-97%) (Figura 1).

Los análisis de sensibilidad comparando con las temporadas con menor número de ingresos por VRS (2018/19-2021/22) confirman los resultados ($p = 0,01$). Se realizaron los mismos análisis utilizando como denominador el número total de bronquiolitis de cualquier etiología [574/718 (79,9%) vs 21/32 (65,6%) $p = 0,06$] y también en los niños no candidatos a nirsevimab (> de 6 meses el 1 de octubre de cada año) demostrando que nirsevimab no tuvo impacto en este grupo de edad ($p = 0,45$).

DISCUSIÓN

Este estudio proporciona datos de efectividad de los primeros tres meses tras la implantación de la estrategia de inmunización con nirsevimab a todos los lactantes menores de 6 meses de edad al inicio de la epidemia y a todos los recién nacidos durante la primera temporada.

En España se implementó la estrategia universal de administración de nirsevimab a partir de la primera semana de octubre de 2023 y se han alcanzado unas tasas de cobertura de inmunización que varían entre el 83-94% en todo el territorio nacional [5,18].

Los ensayos clínicos proporcionaron datos de reducción del riesgo relativo de hospitalización por VRS del 76,8%-83,2% [19-21]. Recientemente, el CDC estableció un 90% la efectivi-

dad de nirsevimab en vida real, para la prevención de las hospitalizaciones por bronquiolitis por VRS en USA [17]. Los datos españoles describen una efectividad global mayor del 70% [5,22] y en el caso de Cataluña una efectividad en la prevención de la hospitalización de 87,6% y de ingresos en UCIP del 90,1% [22,23]. En nuestro estudio la efectividad fue del 85% (IC 95%: 32-97%), en concordancia con los primeros ensayos clínicos y con los datos publicados hasta este momento. Se ha especulado con la posibilidad de un aumento de gravedad en la segunda estación respiratoria en los niños que recibieron nirsevimab en su primeros meses de vida sin embargo un estudio reciente demuestra que no hay mayor número de episodios de VRS ni de mayor gravedad en la segunda temporada [24].

Durante la pandemia COVID la edad de lactantes con bronquiolitis VRS aumentó, en relación con las medidas de confinamiento y la interferencia viral [13]. Con la implementación de nirsevimab, la edad de los lactantes ingresados por bronquiolitis por VRS ha aumentado probablemente porque en el grupo de no intervención los ingresos han continuado igual que en temporadas previas.

Entre las limitaciones de este estudio destaca que se trata de un estudio unicéntrico, si bien la casuística es amplia debida al gran número de lactantes incluidos ya que se recogen datos de las últimas 7 temporadas.

Es la primera vez que disponemos de un producto para la prevención de la infección por VRS en toda la cohorte de nacimiento y en los lactantes menores de 6 meses lo que sin duda contribuirá a disminuir la presión asistencial durante la temporada de invierno [5, 18]. Se necesitan estudios de vigilancia epidemiológica y secuenciación del VRS en las próximas temporadas

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los pacientes y a sus familias y al equipo de enfermería de nuestro hospital

FINANCIACIÓN

Este estudio ha sido parcialmente financiado por la beca FIS PI21/00840

CONFLICTO DE INTERESES

RRF declara haber impartido charlas relacionadas con la bronquiolitis por VRS financiadas por Pfizer, Sanofi, Astra Zeneca, y MSD. Ha participado en Advisory boards financiados por Pfizer y Sanofi. Ha recibido becas para asistencia a conferencias y congresos financiado por Pfizer y Sanofi

BIBLIOGRAFÍA

- Hall CB, Simões EA, Anderson LJ. Clinical and epidemiologic features of respiratory syncytial virus. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;372:39-57. doi: 10.1007/978-3-642-38919-1_2
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128. doi: 10.1016/s0140-6736(12)61728-0
- Bont L, Checchia PA, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, et al. Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries. *Infect Dis Ther*. 2016;5(3):271-98. doi: 10.1007/s40121-016-0123-0
- Löwensteyn YN, Willemsen JE, Mazur NI, Scheltema NM, van Haastregt NCJ, Buuren A, et al. Nosocomial RSV-related In-hospital Mortality in Children <5 Years: A Global Case Series. *Pediatr Infect Dis J*. 2023;42(1):1-7. doi: 10.1097/inf.0000000000003747
- 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(6). doi: 10.2807/1560-7917.es.2024.29.6.2400046
- Rodríguez-Fernández R, González-Sánchez MI, Perez-Moreno J, González-Martínez F, de la Mata Navazo S, Mejías A, et al. Age and respiratory syncytial virus etiology in bronchiolitis clinical outcomes. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2022;1(3):91-8. doi: 10.1016/j.jacig.2022.05.005
- Mejías A, Rodríguez-Fernández R, Oliva S, Peebles ME, Ramilo O. The journey to a respiratory syncytial virus vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(1):36-46. doi: 10.1016/j.anaai.2020.03.017
- Rodríguez-Fernández R, Mejías A, Ramilo O. Monoclonal Antibodies for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(5s):S35-s9. doi: 10.1097/inf.0000000000003121
- Ramilo O, Rodríguez-Fernández R, Mejías A. Respiratory Syncytial Virus Infection: Old Challenges and New Approaches. *J Infect Dis*. 2023;228(1):4-7. doi: 10.1093/infdis/jiad010
- McLellan JS, Chen M, Joyce MG, Sastry M, Stewart-Jones GB, Yang Y, et al. Structure-based design of a fusion glycoprotein vaccine for respiratory syncytial virus. *Science*. 2013;342(6158):592-8. doi: 10.1126/science.1243283
- McLellan JS, Chen M, Leung S, Graepel KW, Du X, Yang Y, et al. Structure of RSV fusion glycoprotein trimer bound to a prefusion-specific neutralizing antibody. *Science*. 2013;340(6136):1113-7. doi: 10.1126/science.1234914
- 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 Intergubernamental del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, julio 2023.
- Rodríguez-Fernández R, González-Martínez F, Perez-Moreno J, González-Sánchez MI, de la Mata Navazo S, Toledo Del Castillo B, et al. Clinical Phenotype of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis before and during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Am J Perinatol*. 2022. doi: 10.1055/s-0042-1759602

14. Agha R, Avner JR. Delayed Seasonal RSV Surge Observed During the COVID-19 Pandemic. *Pediatrics*. 2021;148(3). doi: 10.1542/peds.2021-052089
15. Echávarri Olavarría F MAC. VRS. Pruebas para la detección rápida. En Guía-ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico. 2022. Available at: <http://www.guia-abe.es>
16. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2018. Available at: <https://www.R-project.org/>
17. 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(9):209-14. doi: 10.15585/mmwr.mm7309a4
18. Martínón-Torres F, Mirás-Carballal S, Durán-Parrondo C. Early lessons from the implementation of universal respiratory syncytial virus prophylaxis in infants with long-acting monoclonal antibodies, Galicia, Spain, September and October 2023. *Euro Surveill*. 2023;28(49). doi: 10.2807/1560-7917.es.2023.28.49.2300606
19. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022;386(9):837-46. doi: 10.1056/NEJMoa2110275
20. 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(26):2425-35. doi: 10.1056/NEJMoa2309189
21. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Dagan R, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1533-4. doi: 10.1056/NEJMc2214773
22. Resultados de implementación de Nirsevimab. Campaña iniciada en la semana 13. Sesión VRS iniciada en la semana 45-46 <https://www.nirsegal.es/informe-es/ultimo-informe2024> [
23. 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 Aug 16;109(9):736-741. doi: 10.1136/archdischild-2024-327153.
24. Dagan R, Hammitt LL, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Infants Receiving a Single Dose of Nirsevimab to Prevent RSV Do Not Have Evidence of Enhanced Disease in their Second RSV Season. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2024. doi: 10.1093/jpids/piad113