

RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA Y CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS SOBRE LA PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL CON NIRSEVIMAB EN CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA.

Participantes en la ponencia sobre profilaxis de la infección por virus respiratorio sincital con nirsevimab en cardiología pediátrica (por orden alfabético): Fernando Centeno Malfaz, María Garcés Sánchez¹, Constancio Medrano López, Henar Rojo Sombrero, Ferrán Roses Noguer, Fernando Rueda Núñez y Anna Sabaté Rotés.

¹Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría.

La infección por virus respiratorio sincital (VRS) es una causa principal de infecciones respiratorias agudas bajas en niños, llegando a ser el motivo más frecuente de ingreso hospitalario en niños pequeños (1-2). Especialmente en aquellos grupos de riesgo, como los pacientes con cardiopatías, pueden provocar mayores tasas de hospitalización, morbimortalidad, retrasos en las intervenciones y un aumento significativo en los costes de atención médica (3).

Distintas medidas higiénicosanitarias como el lavado de manos o juguetes, o medidas dirigidas a evitar entornos contagiosos, el humo de tabaco o el contacto con hermanos mayores con riesgo de infecciones se han mostrado parcialmente eficaces para evitar la transmisión del virus, y siguen siendo la base de las medidas preventivas frente al mismo, tanto en población sana como en población de riesgo.

En el año 1998 la Food and Drug Administration americana (FDA) aprobó el uso de un anticuerpo monoclonal, palivizumab, para la profilaxis de la infección grave por VRS en poblaciones de riesgo, entre las que estaban los pacientes con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas. Desde entonces se han venido realizando campañas de inmunización con palivizumab en pacientes con cardiopatía congénita basadas en las recomendaciones establecidas por las diferentes sociedades científicas, entre ellas la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPCC). En base a los estudios CIVIC realizados por el grupo de trabajo de cardiología clínica de la sociedad, la SECPCC actualizó en 2009 sus recomendaciones sobre profilaxis con palivizumab de la infección por VRS en cardiología pediátrica (4), actualización que sigue vigente en gran medida y que constituye la base de las recomendaciones de profilaxis con nirsevimab en cardiología pediátrica recogidas en la **Tabla 1**.

Recientemente, un nuevo anticuerpo monoclonal, nirsevimab, ha sido autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA)(5) como una opción con ventajas sobre las terapias previas en cuanto a dosificación (cada 6 meses) y efectividad (6), presentando un buen perfil de eficacia y seguridad. En los ensayos clínicos realizados en los que se han incluido niños con cardiopatías en varias estaciones se ha demostrado su seguridad y eficacia, se ha estudiado la dosificación en situaciones especiales como puede ser la segunda temporada o tras cirugía con circulación extracorpórea. En el ensayo clínico MEDLEY (7) se concluye que el perfil de seguridad de nirsevimab es similar al de palivizumab en pacientes con cardiopatía. La eficacia también es similar en niños con cardiopatía a la de pretérminos y nacidos a término, con reducción del riesgo relativo de

infección respiratoria por VRS del 79,5%, de hospitalización del 77,3% y de enfermedad muy severa del 86,0% (8). La dosificación de los pacientes con cardiopatías en riesgo en segunda temporada se realizó con 200 mg, por el mayor tamaño de los pacientes, manteniendo un similar perfil de seguridad (9,10). Al igual que ocurre con otros anticuerpos, la circulación extracorpórea de la cirugía cardiaca los elude, y por ello es necesario administrar una dosis extra según peso y tiempo desde la dosis previa (5,11,12).

El Consejo interterritorial del Sistema Nacional de Salud ha recomendado la profilaxis universal con nirsevimab para todos los recién nacidos y para los lactantes menores de 6 meses al inicio de la estación (13). El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría se ha pronunciado en el mismo sentido (14), y la Sociedad Española de cardiopatías Congénitas establece en este documento los criterios para profilaxis de la infección por VRS con nirsevimab en cardiología pediátrica (**Tabla 1.**), especificando algunas de las situaciones concretas que podemos encontrarnos en la práctica clínica con el uso de Nirsevimab en pacientes con cardiopatías menores de 24 meses (**Tabla 2.**).

Actualmente, la indicación de segundo año en la población de mayor vulnerabilidad no está incluida en Ficha técnica europea (5), pero se espera que se incluya a finales de año tras la evaluación por parte de la EMA de un dossier de evidencia presentado por la compañía. En el caso de Estados Unidos en su ficha técnica (11) sí recoge ya la indicación, y para este grupo de segunda temporada, con una dosis de 200 mg (presentación de 100 mg inyectada en dos puntos diferentes). Mientras se realiza la evaluación, la indicación concreta en los pacientes de más de 12 meses es la basada en las recomendaciones oficiales, y, actualmente, en nuestro país, según el Ministerio, es de 1 dosis de 100mg. El CAV de la AEP también indica esta única dosis de 100 mg para este grupo en la segunda temporada.

Bibliografía

- 1.- Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10340):2047-2064.
- 2.- Sanchez-Luna M, Elola FJ, Fernandez-Perez C, Bernal JL, Lopez- Pineda A. Trends in respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalizations in children less than 1 year: 2004-2012. *Curr Med Res Opin*. 2016;32:693-8.
- 3.- Reeves RM, Hardelid P, Gilbert R, Warburton F, Ellis J, Pebody RG. Estimating the burden of respiratory syncytial virus (RSV) on respiratory hospital admissions in children less than five years of age in England, 2007-2012. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11(2):122-129.
- 4.- Medrano López C, García-Guereta L, Fernández Pineda L, Malo Concepción P, Maroto Alvaro E, et al. [Clinical consensus on respiratory syncytial virus (RSV) infection prophylaxis and the use of palivizumab in paediatric cardiology]. *An Pediatr (Barc)*. 2010 ;72(6):432.e1-13.

- 5.- European Medicines Agency (EMA). Product Information Beyfortus® (nirsevimab). [consultado de 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-eparproduct-information_es.pdf
- 6.- Griffin MP, Yuan Y, Takas T, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. N Engl J Med. 2020;383(5):415-425.
- 7.- Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K , et al. MEDLEY Study Group. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. N Engl J Med. 2022 ; 386(9):892-4.
- 8.- 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. 2023;7(3):180-189.
- 9.- Domachowske JB, Chang Y, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, Nguyen KA, et al. Safety of Redosing Nirsevimab Prior to RSV Season 2 in Children With Heart or Lung Disease. J Pediatric Infect Dis Soc. 2023;12(8):477-480.
- 10.- ACIP Evidence to Recommendations for Use of Nirsevimab in Children 8–19 months of age at increased risk of severe disease entering their second RSV season. Disponible en <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/nirsevimab-season2-rsv-infants-children-etr.html>
- 11.- U.S. Food and Drug Administration (FDA). United States Prescribing Information (USPI) Beyfortus® (pnirsevimab-alip). [consultado: de 2023]. Disponible en: <https://products.sanofi.us/beyfortus/beyfortus.pdf>
- 12.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Beyfortus® (nirsevimab). [consultado: de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1221689004/FT_1221689004.html.pdf
- 13.- 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.
14. Iofrío de Arce A y Álvarez García, en representación del Comité Aseosr de vacunas de la Asociación Española de pediatría (CAV-AEP). Nirsevimab y otras estrategias para la prevención de la infección por VRS. Anales de Pediatría. En prensa. Disponible en: <https://www.analesdepediatría.org/es-nirsevimab-otras-estrategias-prevencion-infeccion-avance-S1695403323002011>

Tabla 1.- Recomendaciones de la profilaxis de la infección por VRS con nirsevimab en cardiología pediátrica en los siguientes grupos de niños con cardiopatías menores de 24 meses al inicio de la estación VRS.

1. CARDIOPATÍAS CONGENITAS

a.- Niños con cardiopatías congénitas significativas¹ no corregidas que presentan repercusión hemodinámica ².

b.- Niños con cardiopatías congénitas complejas parcialmente corregidas (intervención paliativa) que presenten repercusión hemodinámica

c.- Niños con cardiopatías congénitas corregidas que presentan lesiones residuales con repercusión hemodinámica.

d.- Niños con cardiopatías congénitas corregidas, con antecedentes de complicaciones pulmonares graves y/o que han precisado ventilación mecánica prolongada.

2. HIPERTENSION PULMONAR

Niños con hipertensión pulmonar primaria o secundaria moderada o severa.

3. MIOCARDIOPATIAS

Niños con miocardiopatías que requieren tratamiento médico.

4. ARRITMIAS

a.- Niños con arritmia grave y recidivante que tengan o hayan tenido repercusión hemodinámica y necesiten medicación crónica o tengan algún dispositivo implantado

b.- Niños con canalopatías con riesgo de arritmia severa asociado a fiebre o infecciones

5. TRASPLANTE

Niños con trasplante cardiaco o en lista de trasplante cardiaco

6. Cardiopatías no significativas ASOCIADAS A FACTORES DE RIESGO como Síndrome de Down, Delección 22q11, Inmunodeficiencia, enfermedad pulmonar crónica o enfermedades neuromusculares.

Niños con cardiopatía congénita intervenida con o sin defectos residuales y sin repercusión hemodinámica (ej.: cleft mitral con insuficiencia leve)

Niños con cardiopatía congénita leve no operados y sin repercusión hemodinámica (ej.: ductus arterioso silente, comunicación interauricular pequeña, comunicación interventricular restrictiva).

Notas:

¹ Cardiopatías hemodinámicamente no significativas: Comunicación interauricular pequeña, Comunicación interventricular muscular o perimembranosa pequeña, estenosis valvular pulmonar leve o moderada, estenosis o insuficiencia valvular aórtica leve, ductus arterioso permeable pequeño.

² Repercusión hemodinámica: clínica de insuficiencia cardíaca, desnutrición (percentil de peso <3 para la edad y sexo), hipoxemia (desaturación, necesidad de O2 suplementario) y/o que precisa medicación cardiológica.

Tabla 2.- Dosificación, indicaciones en situaciones específicas y logística de uso de Nirsevimab en pacientes con cardiopatías menores de 24 meses.

1. DOSIFICACIÓN

- Peso <5 kg: 50 mg
- Peso \geq 5 Kg 100 mg (primera y segunda temporada)

2. TRAS CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

- < 90 días de la dosis previa:
 - Peso <5 kg: 50 mg
 - Peso \geq 5 Kg 100 mg
- \geq 90 días de la dosis previa:
 - Cualquier peso: 50 mg

3. LOGÍSTICA

Se recomienda realizar la profilaxis al inicio de la estación (1 de Octubre) en los menores de 24 meses con indicación para la misma, y realizar la inmunización lo antes posible a los nacidos durante la estación. Los niños nacidos durante la temporada de circulación del VRS recibirán la inmunización al nacimiento, antes del alta hospitalaria.

En el resto de niños, su administración se llevará a cabo en centros de atención primaria o en hospitales correspondientes según estrategias de cada comunidad autónoma, salvo indicación especial por causa médica o desplazamiento del paciente.

Los menores de 6 meses estarán incluidos en los programas de inmunización universal

Los mayores de 6 meses con indicación de profilaxis se incluirán según recomendación de cardiología pediátrica basado en los criterios de riesgo.

Si un paciente está hospitalizado de forma crónica se administrará la dosis cuando le corresponda.

Si un paciente es sometido a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea se pondrá una dosis extra a la mayor brevedad posible siempre que la situación clínica del paciente lo permita.

4. REGISTRO

La SECPCC en colaboración con los centros donde se realice la profilaxis creará un registro nacional de la profilaxis de pacientes con cardiopatías menores de 24 meses.