



Universidad
Zaragoza



UNIVERSIDAD
DE GRANADA



Trabajo Fin de Máster

Máster Universitario en Condicionantes Genéticos,
Nutricionales y Ambientales del crecimiento y desarrollo
(NUTRENVIGEN G+D FACTORS)

**Análisis retrospectivo de la epidemiología, gravedad y evolución
clínica de la bronquiolitis en la Unidad de Cuidados Intensivos
Pediátricos: antes y después de Nirsevimab**

Retrospective analysis of the epidemiology, clinical severity and
disease progression of bronchiolitis in the Pediatric Intensive Care
Unit: a comparative study before and after Nirsevimab

Autora:

Alicia Hernando Larroy

Tutores:

Profesor Dr. Feliciano Ramos Fuentes
Catedrático de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

Dr. Juan Pablo García Íñiguez

Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza)

Universidad de Zaragoza. Curso 2024-2025

RESUMEN

Introducción: La introducción de Nirsevimab ha supuesto un cambio en el paradigma de la bronquiolitis por virus respiratorio sincitial (VRS).

Objetivos: Analizar la epidemiología, incidencia y gravedad de los pacientes ingresados por bronquiolitis en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), comparando el periodo previo y posterior a la introducción de Nirsevimab.

Material y métodos: Estudio observacional de cohortes retrospectivo. Se analizan pacientes menores de 12 meses comparando dos periodos de tiempo: antes de la inmunización con Nirsevimab (incluye una temporada epidémica) y después (incluye 2 temporadas epidémicas).

Resultados: Antes del Nirsevimab un 63,30% de los pacientes con bronquiolitis en UCIP presentaban VRS positivo. En la época post-Nirsevimab este porcentaje desciende al 26,08% ($p < 0,001$). La incidencia de bronquiolitis VRS positiva pre-Nirsevimab fue de 4,2/1.000 niños, descendiendo a 0,6/1.000 niños en el periodo posterior. No se han encontrado diferencias en la gravedad de los pacientes entre periodos. Sin embargo, destaca el hallazgo de diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de hospitalización que precisan los pacientes antes ($10,5 \pm 4,99$ días) y después del Nirsevimab ($14 \pm 9,87$ días) ($p = 0,019$).

Conclusiones: La incidencia de ingreso por bronquiolitis (VRS y no-VRS) en la UCIP ha disminuido significativamente tras la implementación de Nirsevimab, asociando un claro cambio epidemiológico. La gravedad de los pacientes no se ha visto modificada, aunque llama la atención un aumento de la estancia hospitalaria en el periodo post-Nirsevimab.

Palabras clave: Bronquiolitis, virus respiratorio sincitial, Nirsevimab, cuidados intensivos pediátricos.

ABSTRACT

Introduction: The introduction of Nirsevimab has marked a paradigm shift in bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus (RSV).

Objectives: To analyze the epidemiology, incidence, and severity of patients admitted for bronchiolitis in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU), comparing the period before and after the introduction of Nirsevimab.

Material and Methods: Retrospective observational cohort study. Patients under 12 months of age were analyzed, comparing two time periods: before Nirsevimab immunization (including one epidemic season) and after (including two epidemic seasons).

Results: Prior to Nirsevimab, 63.30% of bronchiolitis patients in the PICU tested positive for RSV. In the post-Nirsevimab period, this percentage dropped to 26.08% ($p < 0.001$). The incidence of RSV-positive bronchiolitis before Nirsevimab was 4.2 per 1,000 children, decreasing to 0.6 per 1,000 children in the following period. No differences were found in patient severity between periods. However, a statistically significant difference was observed in hospital length of stay: 10.5 ± 4.99 days before Nirsevimab versus 14 ± 9.87 days after ($p = 0.019$).

Conclusions: The incidence of PICU admissions due to bronchiolitis (RSV and non-RSV) has significantly decreased following the implementation of Nirsevimab, clearly indicating an epidemiological shift. Patient severity remained unchanged, although a notable increase in hospital stay was observed in the post-Nirsevimab period.

Keywords: Bronchiolitis, respiratory syncytial virus, Nirsevimab, pediatric intensive care.

ABREVIATURAS

CEICA - Comité de Ética de Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón

DE - Desviación estándar

EE.UU - Estados Unidos

FiO₂ - Fracción inspirada de oxígeno

HCE - Historia clínica electrónica

IC - Intervalo de confianza

PCR - Reacción en cadena de la polimerasa

PICU - Pediatric Intensive Care Unit

RR - Riesgo relativo

UCIP - Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

VMI - Ventilación mecánica invasiva

VMNI - Ventilación mecánica no invasiva

VRS - Virus respiratorio sincitial

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS	7
1.2. BRONQUIOLITIS AGUDA	7
1.3. MECANISMOS DE PATOGENICIDAD DEL VRS	8
1.4. EPIDEMIOLOGÍA DEL VRS	8
1.5. PALIVIZUMAB	8
1.6. CARACTERÍSTICAS DE NIRSEVIMAB	9
1.7. INDICACIONES DE NIRSEVIMAB	9
1.8. RESULTADOS TRAS LA TEMPORADA 2022/2023 DE NIRSEVIMAB	10
1.9. SEGURIDAD Y RESULTADOS DE LAS SIGUIENTES CAMPAÑAS	10
1.10. REPERCUSIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DEL NIRSEVIMAB	11
1.11. BENEFICIOS INDIRECTOS DEL NIRSEVIMAB	11
1.12. RETOS DE LA ACTUALIDAD	12
2. JUSTIFICACIÓN	14
3. OBJETIVOS	15
3.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
3.2. OBJETIVO GENERAL	15
3.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
4. MATERIAL Y MÉTODOS	16
4.1. DISEÑO DE ESTUDIO	16
4.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA	16
4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	16
4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	17
4.5. TAMAÑO MUESTRAL	18
4.6. RECOGIDA DE DATOS Y VARIABLES ESTUDIADAS	18
4.6.1. Datos demográficos y epidemiológicos	18
4.6.2. Datos microbiológicos	19
4.6.3. Datos de gravedad	19
4.6.4. Datos de evolución clínica	19
4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20
4.8. ASPECTOS ÉTICOS	21
4.9. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO	22
4.9.1. Limitaciones	22
4.9.2. Fortalezas	22
5. RESULTADOS	23
5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO	23
5.2. ESTUDIO ANALÍTICO	31
6. DISCUSIÓN	36
7. CONCLUSIONES	43
8. BIBLIOGRAFÍA	44
9. ANEXOS	49

1. INTRODUCCIÓN

1.1. INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS

Las infecciones respiratorias agudas son la causa más frecuente de enfermedad a lo largo de la vida, predominando especialmente en la edad pediátrica. Presentan una incidencia máxima en los niños menores de un año y muestran una etiología mayoritariamente viral. En general, estas infecciones afectan a las vías respiratorias altas y tienen un curso clínico benigno y autolimitado, siendo las más prevalentes el catarro común, la rinitis y la faringoamigdalitis ⁽¹⁾.

El 5% de infecciones respiratorias afectan a las vías respiratorias inferiores, desencadenando bronquiolitis, bronconeumonías o neumonías. Se consideran patologías potencialmente más graves, por lo que habitualmente requieren asistencia hospitalaria e incluso, en ocasiones, ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP)⁽¹⁾.

1.2. BRONQUIOLITIS AGUDA

La bronquiolitis es la infección respiratoria aguda de las vías respiratorias inferiores más frecuente. Se define como el primer episodio agudo de sibilancias en un paciente menor de 24 meses, cursa con pródromos catarrales y clínica de disnea. Su etiología es habitualmente viral, siendo el virus respiratorio sincitial (VRS) el agente causal por excelencia. El mecanismo de transmisión es fundamentalmente por gotas y por contacto. La circulación del VRS es estacional, con una incidencia máxima entre de noviembre y febrero ⁽²⁾.

Los prematuros, neonatos de bajo peso, pacientes con inmunodeficiencias o con enfermedades crónicas, como pueden ser las cardiopatías, son especialmente vulnerables a esta infección y se consideran grupos de riesgo ⁽³⁾. No obstante, la mayor parte de los pacientes afectados y de los casos graves se producen en niños sin patología de base y sin factores de riesgo identificados ⁽⁴⁾.

La gravedad de las manifestaciones clínicas es variable, presentando desde infecciones respiratorias muy leves hasta cuadros de infección sistémica. Además, los niños que presentan bronquiolitis por VRS en una etapa temprana de la vida, tienen un riesgo incrementado de desarrollar sibilantes recurrentes, hiperreactividad bronquial y asma en el futuro ⁽⁴⁾.

1.3. MECANISMOS DE PATOGENICIDAD DEL VRS

El virus respiratorio sincitial entra en contacto con el organismo a través de la mucosa nasofaríngea y conjuntival, descendiendo a la mucosa traqueo-bronquial y, finalmente, a los bronquiolos, donde induce mayor daño desencadenando necrosis y oclusión de la luz. La afectación de la vía aérea pequeña es determinante tanto en la gravedad como en la insuficiencia ventilatoria asociada. El daño anatómico se correlaciona radiológicamente con hallazgos de infiltrados pulmonares multifocales, opacidades intersticiales y engrosamiento peribronquial ⁽⁵⁾.

1.4. EPIDEMIOLOGÍA DEL VRS

La circulación del VRS tiene un patrón estacional característico, presentando tradicionalmente su pico epidémico unas 2 u 8 semanas antes que la gripe. Característicamente, el primer año de la pandemia COVID-19 el aislamiento de VRS fue prácticamente inexistente. Sin embargo, posteriormente se observó un repunte atípico en las temporadas epidémicas de 2021-2022 y 2022-2023, lo que puso de manifiesto la necesidad de implementación de medidas preventivas ⁽⁵⁾.

El VRS se considera un problema de salud pública mundial, tanto por su contagiosidad como por su capacidad de generar patología grave. La mortalidad en niños sanos hospitalizados por infección VRS es de 0 a 1,5% en países industrializados, donde el acceso a ventilación mecánica y cuidados intensivos no es un problema. Sin embargo, dada su elevada frecuencia, cada año fallecen en el mundo entre 60.000 y 200.000 niños debido a infecciones por VRS, constituyendo la segunda causa de mortalidad infantil en menores de 12 meses tras la malaria ⁽²⁾.

Clásicamente, un 10% de los menores de 12 meses presentaba una bronquiolitis en su primer año de vida, con un pico de incidencia entre los 2 y 3 meses de edad. Un 2% de los pacientes requerían ingreso hospitalario y, de estos, un 10% precisaban ingreso en UCIP, siendo en la gran mayoría pacientes previamente sanos. Como consecuencia, se desencadenaba una sobrecarga asistencial importante todos los inviernos, tanto en Atención Primaria como en Urgencias y servicios hospitalarios, haciendo cada vez más evidente la necesidad de una inmunización efectiva frente al VRS ^(2,6).

1.5. PALIVIZUMAB

Desde el año 1998 únicamente se contaba con Palivizumab, una inmunización pasiva de coste elevado que se aplicaba durante los 2 primeros años de vida en los pacientes de riesgo. Requería una administración mensual, debido a su corta vida media, y estaba

limitada a una población concreta (prematuros, enfermedad pulmonar grave, síndrome de Down, cardiopatías...), excluyendo a los lactantes sanos, que eran los que sufrían la mayoría de infecciones graves ⁽⁷⁾.

En el año 2023 la Agencia Europea de Medicamentos autorizó la comercialización de Nirsevimab, un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina frente al VRS que se administra en dosis única. España fue el primer país en ofrecerlo y recomendarlo a nivel poblacional, obteniendo unos resultados excelentes y logrando alcanzar un cambio en el paradigma de la infección por VRS ⁽⁷⁾.

1.6. CARACTERÍSTICAS DE NIRSEVIMAB

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado de clase IgG1k dirigido contra la proteína F del sitio antigénico del VRS. Está indicado para la prevención de bronquiolitis producida por el VRS en neonatos y lactantes. Su mecanismo de acción de basa en el bloqueo de la entrada del virus y ha demostrado capacidad para neutralizar tanto el VRS-A como el VRS-B. Además, tiene una capacidad de neutralización 50 veces mayor que el Palivizumab ^(6,8).

Se trata de una inmunización pasiva, de forma que confiere protección inmediata desde su administración, y ha sido modificado para alargar su vida media, por lo que una única administración protege al lactante durante, al menos, 6 meses. Esta medida preventiva ha demostrado un buen perfil de seguridad, con unos resultados de eficacia en ensayos clínicos cercana al 80% para evitar infecciones graves ^(6,8).

En la temporada 2022/2023, tras la pandemia de COVID-19, se observó un importante pico epidémico de VRS por lo que, ante la disponibilidad de Nirsevimab, se elaboró un programa de inmunización del Sistema Nacional de Salud, que comenzó el 1 de octubre de 2023 ⁽⁸⁾.

1.7. INDICACIONES DE NIRSEVIMAB

La recomendación de inmunización frente a VRS incluía:

- Población infantil menor de 6 meses al inicio o durante la temporada epidémica de VRS, es decir, aquellos nacidos entre el 1 de abril de 2023 y el 31 de marzo de 2024.
- Población infantil con alto riesgo de infección grave por VRS:
 - Prematuros de menos de 35 semanas de edad gestacional, antes de los 12 meses de edad cronológica.

- Pacientes menores de 24 meses que presentasen cardiopatías congénitas con repercusión hemodinámica, displasia broncopulmonar, inmunodepresión grave, errores congénitos de metabolismo, enfermedades neuromusculares, enfermedades pulmonares graves, síndromes genéticos con problemas respiratorios, síndrome de Down, fibrosis quística y aquellos pacientes que recibiesen cuidados paliativos ⁽⁶⁾.

1.8. RESULTADOS TRAS LA TEMPORADA 2022/2023 DE NIRSEVIMAB

Los resultados tras la primera campaña fueron prometedores. Se logró una alta aceptación tanto por parte de los profesionales como de las familias, alcanzando datos históricos tanto en inmunización como en reducción de ingresos, de casos graves y de necesidad de UCIP. Se estima que aquellos lactantes que recibieron la inmunización tuvieron entre un 77% y un 84% menos de riesgo de hospitalización por VRS que los que no recibieron Nirsevimab, evitando cerca de 10.000 ingresos hospitalarios y 500 ingresos en UCIP en España ^(8,9).

Esta medida contribuyó a mitigar la sobrecarga sanitaria que se producía de forma habitual en la temporada epidémica de VRS tanto en Atención Primaria como hospitalaria. Consecuentemente, dada la evidencia demostrada, las autoridades sanitarias decidieron renovar la campaña de vacunación en las siguientes temporadas epidémicas. Además, fruto de este éxito, otros países como Francia, Chile y EE.UU. también decidieron incorporar esta estrategia preventiva ⁽⁸⁾.

1.9. SEGURIDAD Y RESULTADOS DE LAS SIGUIENTES CAMPAÑAS

Durante las temporadas de otoño e invierno de 2024 y 2025 se continuó ofreciendo la inmunización con Nirsevimab en todas las comunidades autónomas de España, manteniendo una gran aceptación y alcanzando coberturas superiores al 90%(10). Destacó una mayor tasa de inmunización desde la estancia en Maternidad de los propios hospitales (92,8%) respecto a la llevada a cabo desde Atención Primaria (81,4%) ⁽¹¹⁾. Se estima que por cada 15,3 lactantes inmunizados desde el nacimiento en época epidémica se evitó una hospitalización ⁽¹²⁾.

Los estudios de efectividad e impacto realizados en España continuaron mostrando una efectividad similar a la eficacia obtenida en los ensayos clínicos, evitando alrededor del 88% de las hospitalizaciones por infección por VRS en lactantes nacidos durante la temporada epidémica, reduciendo en la misma medida las consultas en Urgencias (87,9%) y los casos graves ingresados en UCIP (85,9%) ⁽¹²⁾.

En la misma línea, un metaanálisis realizado con estudios de cohortes y casos-controles en 5 países (Francia, Italia, Luxemburgo, España y EE.UU.) concluye que Nirsevimab se asoció con menor probabilidad de hospitalización relacionada con VRS, menor probabilidad de ingreso en UCIP y menor incidencia de infecciones del tracto respiratorio inferior en lactantes de 0 a 12 meses. Destaca, sin embargo, que la duración de la estancia hospitalaria no difería en el grupo control respecto al grupo inmunizado ⁽¹³⁾.

Se planteó la hipótesis de que la administración de Nirsevimab durante los primeros meses de vida podría asociarse con un aumento en la gravedad de las infecciones por VRS durante la segunda temporada epidémica de los pacientes. No obstante, un estudio reciente ha demostrado que no se observa un incremento ni en el número de episodios de VRS ni en su gravedad ⁽¹⁴⁾.

Respecto a la seguridad, no se han reportado nuevos riesgos ni novedades en la ficha técnica. Estudios en menores de 24 meses inmunodeprimidos e inmunizados, evidencian buena tolerancia sin incidencias de seguridad y adecuada respuesta inmunológica tras la administración ⁽¹⁵⁾.

1.10. REPERCUSIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DEL NIRSEVIMAB

La evidencia científica sobre los posibles cambios en las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes pediátricos ingresados con infecciones respiratorias tras las campañas de inmunización con Nirsevimab es limitada. No obstante, algunos estudios preliminares objetivan un aumento en la edad media de los pacientes hospitalizados, registrando también un menor número de bronquiolitis ^(5,16).

En cuanto a la actividad viral actual, el descenso de VRS podría haber desencadenado un desplazamiento de los virus detectados, siendo más habituales el rinovirus y el metapneumovirus, con una mayor tasa de coinfecciones virales ⁽¹⁶⁾.

1.11. BENEFICIOS INDIRECTOS DEL NIRSEVIMAB

Se estima que los beneficios totales del Nirsevimab son mayores que los reportados en los estudios. La reducción de infecciones por VRS podría evitar la asociación de otras infecciones que causen complicaciones. El VRS es el virus más frecuentemente implicado en otitis medias agudas ⁽¹⁷⁾. Además, diferentes estudios determinan que el VRS podría estar implicado entre el 49 y 77% de las infecciones neumocócicas, especialmente en los niños menores de 2 años. Esto es causado porque la coinfección entre VRS y neumococo aumenta la respuesta inflamatoria y favorece la adherencia del neumococo a las células epiteliales, aumentando la expresión de genes de virulencia,

por lo que la reducción de infecciones por VRS podría disminuir el número de infecciones neumocócicas y su gravedad ^(18,19).

Otro importante beneficio del Nirsevimab sería el efecto sobre los sibilantes recurrentes y el asma en la infancia. Aproximadamente un tercio de los niños infectados por VRS desarrollan en etapa preescolar sibilantes, favoreciendo en algunos casos aparición de asma en el futuro, alteración de la función pulmonar o sensibilización alérgica ⁽²⁰⁾.

Por otro lado, la reducción en el número de ingresos hospitalarios lleva consigo un impacto a nivel social, pudiendo llegar a disminuir tanto las habituales ausencias en las guarderías en época epidémica como el absentismo laboral por parte de los padres por el cuidado de sus hijos ⁽²¹⁾.

En cuanto a la población adulta, existen revisiones recientes que objetivan que el impacto de la inmunización infantil sobre este grupo es, por ahora, de baja intensidad. Podría ser porque la transmisión en personas de edad avanzada se produce desde pacientes de la misma edad o niños en etapa escolar. Por lo tanto, la evidencia actual sugiere que la administración de Nirsevimab en lactantes tiene un efecto protector limitado sobre las personas de edad avanzada ⁽²¹⁾.

Por último, el desembolso económico que supone esta campaña preventiva podría compensarse con la reducción de hospitalizaciones, permitiendo un ahorro en presupuesto sanitario total. Por lo tanto, esta medida podría ser de interés también para países con ingresos medios o bajos, realizando siempre previamente una evaluación económica que determine la estrategia óptima para cada país ⁽¹¹⁾.

1.12. RETOS DE LA ACTUALIDAD

La alteración de la estacionalidad clásica del VRS, en gran parte como consecuencia de la pandemia COVID y de la deuda inmunitaria generada, ha favorecido el aumento de coinfecciones y, con ello, elevado la complejidad de las predicciones epidemiológicas y la planificación sanitaria ⁽²²⁾. Por este motivo, resulta fundamental mantener una vigilancia epidemiológica eficaz que permita coordinar y anticipar las campañas de vacunación al aumento de circulación del virus. Existen algunos métodos innovadores y complementarios como la vigilancia basada en aguas residuales ⁽²³⁾.

A pesar de que el lugar de unión de Nirsevimab a la proteína F del VRS es muy estable y las variantes del virus son muy infrecuentes, la experiencia con otros virus respiratorios exige la necesidad de realizar una secuenciación sistemática que permita detectar mutaciones emergentes que puedan comprometer la eficacia de Nirsevimab ⁽²⁴⁾.

Uno de los posibles retos respecto al VRS sería la inmunización en mujeres embarazadas, de forma que la transferencia transplacentaria de anticuerpos maternos pudiera proporcionar inmunidad a los neonatos en sus primeros meses de vida. Actualmente en España la inmunización en el embarazo no está autorizada, sin embargo, diversos estudios reportan resultados prometedores logrando una alta efectividad y sin identificar problemas de seguridad. Esta estrategia plantea un desafío pendiente y una oportunidad de investigación para continuar avanzando y ofreciendo una mayor protección a los recién nacidos ^(25,26).

2. JUSTIFICACIÓN

La reciente introducción de Nirsevimab y su implementación en los programas de inmunización infantil representa una estrategia prometedora para reducir los casos graves de bronquiolitis y aliviar la carga asistencial, especialmente durante los picos estacionales de VRS. Se han publicado múltiples estudios en diferentes países que corroboran unos excelentes resultados tanto en la reducción de la incidencia de bronquiolitis por VRS como en el número de hospitalizaciones requeridas. Sin embargo, la evidencia científica sobre cómo ha repercutido en la gravedad clínica de estos pacientes, especialmente en aquellos que requieren ingreso en cuidados intensivos, sigue siendo limitada.

Además, resulta fundamental analizar la posible modificación en el perfil epidemiológico de las infecciones respiratorias, ya que el descenso de casos por VRS podría dar lugar al fenómeno de desplazamiento viral, desencadenando un aumento proporcional de infecciones respiratorias causadas por otros virus que conlleven incluso mayor gravedad. Por ello, se debe garantizar una vigilancia epidemiológica activa que permita ajustar las estrategias preventivas y asistenciales ante cualquier circunstancia.

El cambio de paradigma tras la era del Nirsevimab es un tema de máxima actualidad, con un creciente interés tanto para la comunidad científica como para los gestores sanitarios, por lo que son necesarias nuevas líneas de investigación. Por ello, este estudio tiene como objetivo definir los cambios epidemiológicos que han sucedido tras Nirsevimab. De la misma forma, se pretende determinar la incidencia de bronquiolitis aguda grave (tanto por VRS como por cualquier virus), así como tratar de identificar cambios en la gravedad y en la evolución clínica de los pacientes comparando ambos periodos de estudio.

3. OBJETIVOS

3.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Tras la administración de la inmunización con Nirsevimab, ¿se ha producido un cambio epidemiológico en los pacientes que requieren ingreso por bronquiolitis aguda en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos?

3.2. OBJETIVO GENERAL

- Describir la epidemiología de la bronquiolitis aguda en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos antes y después de la inmunización con Nirsevimab.

3.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir la incidencia de pacientes con bronquiolitis aguda, tanto por VRS como por otros virus, que requieren ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, comparando el periodo previo y posterior a la implementación de Nirsevimab.
- Identificar posibles cambios en la gravedad y en la evolución clínica de los pacientes que requieren ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos por bronquiolitis aguda tras la administración de Nirsevimab.
- Analizar los cambios epidemiológicos en las infecciones respiratorias de pacientes menores de 15 años ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos tras la introducción del Nirsevimab.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio de tipo descriptivo y observacional. Concretamente, se ha efectuado un estudio de cohortes retrospectivo, con un grupo de pacientes que pertenece al periodo previo a Nirsevimab (no expuesto a factor protector) y otro grupo al periodo posterior (expuesto a factor protector). Además, para la descripción de los cambios microbiológicos se ha elaborado también un estudio transversal de prevalencia.

Se analizan los datos de todos los pacientes menores de 15 años ingresados por infección respiratoria grave en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario “Miguel Servet” de Zaragoza durante 3 temporadas epidémicas de VRS: en la primera no se había introducido Nirsevimab (de octubre del 2022 a marzo del 2023) y en las dos siguientes sí (de octubre de 2023 a marzo de 2024 y de octubre de 2024 a marzo de 2025).

El estudio de todos los pacientes ingresados por infección respiratoria permite definir con más muestra y exactitud los cambios epidemiológicos existentes antes y después de la inmunización. Posteriormente, se estudian de forma exhaustiva únicamente los pacientes menores de 1 año para calcular la incidencia de bronquiolitis en ambos periodos temporales y determinar diferencias en la gravedad y evolución de los mismos.

4.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Para identificar los casos, se llevó a cabo una revisión de la base de datos de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos donde se registran todos los pacientes dados de alta en el periodo establecido y el motivo de ingreso en dicho servicio. Se recogieron todos los pacientes ingresados por infección respiratoria grave para realizar estudio epidemiológico y, posteriormente, se filtraron los casos quedando únicamente los pacientes menores de un año para analizar concretamente la bronquiolitis. Se llevó a cabo una revisión exhaustiva de la Historia Clínica Electrónica (HCE) de todos los pacientes incluidos, logrando la recopilación e integración de todos los datos.

4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con edad menor o igual a 15 años con infección respiratoria grave que requieren ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Miguel Servet de Zaragoza entre octubre de 2022 y marzo de 2025.

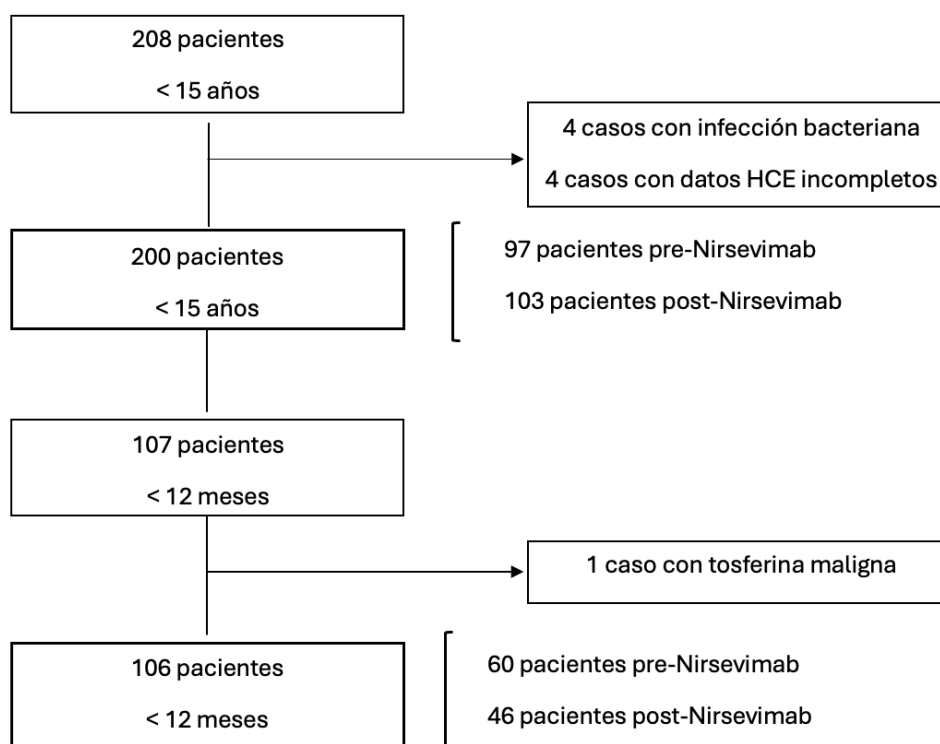
- Constancia en la Historia Clínica Electrónica de antecedentes médicos completos, incluido si han recibido o no inmunización con Nirsevimab, en aquellos pacientes menores de 1 año ingresados en el periodo de estudio por bronquiolitis aguda.

4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Ausencia de información sobre el estado de inmunización con Nirsevimab.
- Ingreso por infección respiratoria grave de etiología exclusivamente bacteriana.
- Imposibilidad para la revisión de la Historia Clínica Electrónica o ausencia de información relevante para el estudio.

De la revisión de la base de datos se obtuvieron 208 pacientes menores de 15 años, de los cuales 4 fueron excluidos por presentar infección respiratoria grave de etiología únicamente bacteriana y 4 por presentar datos insuficientes en la Historia Clínica Electrónica. Fueron 200 pacientes los que cumplían criterios para realizar el estudio epidemiológico (97 en temporada pre-Nirsevimab y 103 entre las 2 temporadas analizadas post-Nirsevimab). Al filtrar por edad fueron 107 los pacientes menores de 12 meses. Se excluyó uno de ellos que falleció por tosferina maligna, quedando finalmente 106 pacientes para estudio completo del resto de objetivos (*Figura 1*).

Figura 1. Diagrama de flujo de la elección de la muestra final al aplicar los criterios de inclusión / exclusión.



4.5. TAMAÑO MUESTRAL

Tal y como se ha detallado previamente, se han revisado las historias clínicas de todos los pacientes ingresados por infección respiratoria grave en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital “Miguel Servet” de Zaragoza en el periodo indicado. De todos ellos, se han seleccionado a aquellos que cumplieran los criterios de inclusión y se han rechazado a los que cumplieran los criterios de exclusión, resultando un total de 200 pacientes. Una vez analizada la epidemiología estudiando al total de pacientes, se ha filtrado por edad inferior a un año, quedando 106 casos con los que se pretende analizar de forma exhaustiva el resto de objetivos. No se realizó cálculo del tamaño muestral ya que el estudio se ha elaborado de forma retrospectiva, tratando de incluir a todos los ingresados en el periodo de tiempo seleccionado.

4.6. RECOGIDA DE DATOS Y VARIABLES ESTUDIADAS

Una vez seleccionada la muestra definitiva a estudio con los criterios expuestos previamente, se elaboró una base de datos en una hoja de cálculo de Microsoft Excel, incluyendo los datos necesarios de cada participante. Se obtuvo la información mediante la revisión de la base de datos de la UCIP y de la HCE, utilizando el servidor corporativo en el propio hospital. Las variables recogidas para cada participante se detallan en los siguientes subapartados.

4.6.1. Datos demográficos y epidemiológicos

- Edad en el momento del ingreso hospitalario: variable cuantitativa continua. Para su cálculo se recogió la fecha de nacimiento y la fecha de ingreso hospitalario por dicho episodio.
- Sexo: variable cualitativa dicotómica (MUJER/VARÓN).
- Inmunización con Nirsevimab: variable cualitativa dicotómica (SÍ/NO).
- Factores de riesgo asociados: variable cualitativa nominal no dicotómica. Para su recogida en la base de datos se estableció un código numérico con los motivos más frecuentes, de forma que facilitara el tratamiento de los datos.

0. Sano. No factores de riesgo asociados
1. Prematuridad (menor de 37 semanas de edad gestacional)
2. Trastorno neurológico
3. Patología cardíaca
4. Otros

4.6.2. Datos microbiológicos

Se analizaron de forma independiente cada uno de los virus respiratorios detectados por PCR en el frotis nasofaríngeo de laboratorio, constituyendo cada uno de ellos una variable cualitativa dicotómica:

- VRS
- SARS-CoV2
- Gripe A
- Gripe B
- Rinovirus
- Parainfluenza
- Adenovirus
- Enterovirus
- Mycoplasma
- Metapneumovirus

4.6.3. Datos de gravedad

- Necesidad de ventilación mecánica no invasiva (VMNI): variable cualitativa dicotómica (SÍ/NO).
- Tiempo de ventilación mecánica no invasiva: variable cuantitativa continua. Para su cálculo se identificó la hora y fecha de inicio y fin de la misma.
- Fracaso de la ventilación mecánica no invasiva: variable cualitativa dicotómica (SÍ/NO).
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI): variable cualitativa dicotómica (SÍ/NO).
- Tiempo de ventilación mecánica invasiva: variable cuantitativa continua. Para su análisis se recogió la hora y fecha de inicio y fin de la misma.
- Fracción inspirada de O₂ máxima requerida (FiO₂): variable cuantitativa continua.

4.6.4. Datos de evolución clínica

- Complicaciones infecciosas: variable cualitativa nominal no dicotómica. Se determinó un código numérico para clasificar las complicaciones más frecuentes y facilitar su interpretación:

1. Bronconeumonía
2. Neumotórax
3. Derrame pleural
4. Sepsis por catéter
5. Otras

- Días de UCIP: variable cuantitativa continua. Para su cálculo se recogió la hora y fecha de ingreso y alta de la UCIP.
- Días de hospitalización: variable cuantitativa continua. Para su cálculo se recogieron la hora y fecha de ingreso y alta hospitalaria.
- Mortalidad: variable cualitativa dicotómica (SÍ/NO).

4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La base de datos fue elaborada empleando el software Microsoft Excel (paquete Office). Una vez finalizado el proceso de recogida de datos, se procedió a realizar un análisis descriptivo y analítico mediante el paquete estadístico Jamovi.

En el análisis descriptivo, las variables cualitativas se presentan mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes), mientras que las variables cuantitativas se describen utilizando medidas de tendencia central (media y mediana, cuando sea de interés) y de dispersión (desviación estándar). La información se presenta tanto en tablas como en gráficos para facilitar su interpretación.

Dado que el tamaño muestral supera los 30 casos, incluido cada uno de los subgrupos formados (antes y después de Nirsevimab), se asume la normalidad en la distribución de las variables, lo que permite la aplicación de pruebas paramétricas en los contrastes de hipótesis.

El estudio analítico se ha dividido en 4 apartados. Primero se analiza la edad de ingreso por bronquiolitis VRS según periodo de estudio. A continuación, se comparan los resultados microbiológicos, la gravedad y la evolución clínica contrastando ambos periodos de tiempo (pre y post-Nirsevimab).

En el análisis de variables cuantitativas continuas se ha utilizado el test estadístico *t de student* para muestras independientes. Al estudiar variables cualitativas dicotómicas, se ha aplicado *chi cuadrado* para su interpretación, fijando el nivel de significación estadística en $p < 0,05$. Específicamente en el estudio de los resultados microbiológicos y en el de las complicaciones, ha sido preciso utilizar el *Test exacto de Fisher* en vez de *chi cuadrado* en aquellas variables con frecuencias esperadas menores de 5.

4.8. ASPECTOS ÉTICOS

El presente trabajo cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) (*Anexo 1*).

Se realizó la revisión de los datos de los pacientes mediante la Historia Clínica Electrónica, además de la base de datos de carácter asistencial de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, precisando contraseña para su acceso. Para garantizar la confidencialidad de la información, no se incluyó ningún dato identificativo de los mismos y se asignó un código numérico a cada paciente, diferente del número de historia, que solo los investigadores conocieron. Ninguna persona ajena al equipo investigador tuvo acceso a estos datos. Los registros se volcaron a otra base de datos, debidamente pseudoanonimizados, de forma que ninguna persona que no participe en la investigación pudo identificar a ninguno de los pacientes participantes ni acceder a la misma.

Al tratarse de un estudio de tipo retrospectivo, cuyos datos clínicos han sido guardados en la base de datos de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, la participación de los pacientes en el estudio no supuso ningún coste adicional, desplazamientos ni otras implicaciones asistenciales.

Dado que los pacientes del estudio ingresaron en UCI por bronquiolitis, siendo esta una patología que no deja secuelas en dichos pacientes, la mayoría no sigue controles en la actualidad, por lo que resulta imposible contactar y solicitar consentimiento informado. Por ello, se solicitó la exención del citado consentimiento, logrando su aprobación. Así mismo, se solicitó a la Dirección del hospital el permiso para realizar el estudio y para el acceso a la HCE de estos pacientes.

En la realización del Trabajo Fin de Máster se han cumplido las normas básicas bioéticas de la investigación biomédica recogidas en la Declaración de Helsinki, el informe de Belmont y la Ley 14/2007, del 3 de julio, de investigación biomédica. El proyecto no recibe ningún tipo de financiación y los investigadores declaran no tener conflicto de intereses con la realización del estudio.

4.9. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

4.9.1. Limitaciones

- Se trata de un estudio unicéntrico y de carácter retrospectivo, lo que puede favorecer la existencia de sesgos inherentes al diseño y limitar la validez externa de los hallazgos.
- El tamaño muestral se encuentra limitado al número de pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, lo que puede condicionar la generalización de los resultados.
- La fiabilidad de los datos depende de la disponibilidad y calidad de la información registrada en la Historias Clínicas Electrónicas, por lo que existe la posibilidad de datos incompletos o ausentes.
- Durante la temporada 2022–2023, la detección del virus respiratorio sincitial excluía, en muchos casos, la realización de estudios virológicos adicionales, lo que impide valorar con precisión la presencia de coinfecciones virales.

4.9.2. Fortalezas

- El estudio se ha llevado a cabo en un hospital de tercer nivel que actúa como centro de referencia para Aragón, La Rioja y Soria, lo que garantiza la inclusión de pacientes más complejos y graves.
- A pesar de contar con un tamaño muestral relativamente reducido, la elevada tasa de aceptación de la profilaxis con Nirsevimab ha permitido obtener un número considerable de pacientes inmunizados, lo que posibilita una comparación adecuada entre los grupos de estudio.
- El presente trabajo aborda el análisis de posibles modificaciones en la gravedad clínica de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos tras la introducción de Nirsevimab, un aspecto sobre el que existen escasos estudios en la literatura científica actual. Se pretende, además, describir la distribución del resto de virus respiratorios tras la implementación de Nirsevimab, así como su impacto en la evolución clínica y gravedad de los pacientes más vulnerables.

5. RESULTADOS

5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

La muestra incluye un total de 106 casos. Para llevar a cabo el estudio descriptivo, y con el fin de facilitar el mismo, se han elaborado dos tablas con el desglose de los resultados globales, sin realizar distinción de grupos o periodos.

En la *tabla 1* se representan los resultados de las variables cuantitativas y en la *tabla 2* las cualitativas, distribuyendo los datos por apartados. Los datos demográficos muestran una edad media global al ingreso de 0.338 ± 0.274 años. El sexo predominante fueron los varones (68%). El 36,9% de los pacientes fueron inmunizados con Nirsevimab (incluyendo temporada pre y post-Nirsevimab).

Un total de 82 pacientes no presentaban ningún antecedente personal de interés al ingreso, lo que corresponde a un 77% de la muestra. La prematuridad fue el factor de vulnerabilidad más frecuente, con un total de 15 pacientes (14%), siendo 24 semanas la edad gestacional menor. Cuatro pacientes estaban en seguimiento por cardiopatía conocida y 3 asociaban otros antecedentes como síndrome 47XYY, estancamiento ponderal o dismorfología a estudio. Finalmente, dos de los casos presentaban antecedentes neurológicos de interés como estatus convulsivo neonatal por accidente cerebrovascular y retraso del neurodesarrollo en paciente con síndrome de Kabuki.

El tiempo medio de necesidad de VMNI fue de $84,1 \pm 72,1$ horas, con un máximo de 514 horas (mediana de 65,9 horas). El 94% de los pacientes ingresados en la UCIP necesitaron este tipo de ventilación, presentando fracaso de la misma en el 7% de los casos. Respecto al tiempo medio de VMI fue de $275,2 \pm 99,2$ horas, siendo únicamente 9 pacientes los que precisaron este soporte respiratorio. En cuanto a los resultados microbiológicos, destacan como principales agentes etiológicos el VRS (47% de los pacientes tuvieron PCR positiva), rinovirus (24,5%) y metapneumovirus (11,3%).

La estancia media en UCIP fue de $6,35 \pm 5,70$ días y la estancia media de hospitalización ascendió a $12 \pm 7,67$ días. El 83,96 % de los pacientes no presentaron ninguna complicación durante su evolución clínica. La complicación más frecuente fue la bronconeumonía, con un total de 8 casos (7,5%), uno de los cuales estuvo asociado a *Pneumocystis jirovecii* y se sospechó una inmunodeficiencia subyacente. Se registraron 2 casos de neumotórax (1,8%), 2 de derrame pleural (1,8%) y 1 de sepsis nosocomial (1%). Se observaron 3 pacientes con complicaciones diversas (2,8%), entre ellas insuficiencia renal aguda, coagulopatía y broncoaspiración. No se registró ningún fallecimiento.

Tabla 1. Análisis descriptivo de la muestra global: variables cuantitativas.

Datos	Variables cuantitativas	Unidad	Media \pm Desviación estándar (n = 106)
Demográficos	Edad	Años	0,338 \pm 0,274
	Tiempo VMNI	Horas	84,7 \pm 72,1
Gravedad	Tiempo VMI	Horas	275,2 \pm 99,2
	FiO ₂ máxima	FiO ₂	0,411 \pm 0,124
Evolución	Días de UCIP	Días	6,35 \pm 5,70
	Días de hospitalización	Días	12 \pm 7,67

VMNI: Ventilación mecánica no invasiva; VMI: Ventilación mecánica invasiva; FiO₂: Fracción Inspirada de oxígeno; UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Tabla 2. Análisis descriptivo de la muestra global: variables cualitativas.

Datos	Variables cualitativas	Proporción (n = 106)
Demográficos	Sexo (varón)	72/106 (68%)
	Inmunización Nirsevimab	39/106 (36,8%)
	Prematuridad	15/106 (14%)
	Cardiopatía	4/106 (4%)
	Alteración neurodesarrollo	2/106 (2%)
	Otros	3/106 (3%)
Microbiológicos (PCR positivas)	VRS	50/106 (47%)
	SARS-CoV2	6/106 (5,6%)
	Gripe A	4/106 (3,7%)
	Gripe B	-
	Rinovirus	26/106 (24,5%)
	Parainfluenza	4/106 (3,7%)
	Adenovirus	5/106 (4,7%)
	Enterovirus	4/106 (3,7%)
	Metapneumovirus	12/106 (11,3%)
Gravedad	Mycoplasma	-
	Necesidad de VMNI	100/106 (94%)
	Fracaso VMNI	7/100 (7%)
	Necesidad de VMI	9/106 (8,4%)
Evolución	Bronconeumonía	8/106 (7,5%)
	Neumotórax	2/106 (1,8%)
	Derrame pleural	2/106 (1,8%)
	Sepsis	1/106 (1%)
	Otras complicaciones	3/106 (2,8%)
	Mortalidad	-

VMNI: Ventilación mecánica no invasiva; VMI: Ventilación mecánica invasiva.

5.1.1. Análisis descriptivo de la inmunización con Nirsevimab

De la muestra total, 60 pacientes pertenecían a la etapa pre-Nirsevimab y 46 a la etapa post-Nirsevimab. De estos últimos, 39 fueron inmunizados (84,7%) y 7 no (15,2%). Tal y como se representa en la *tabla 2*, se obtienen los siguientes resultados:

- De los 39 pacientes inmunizados, 8 presentaron bronquiolitis VRS (20%), el resto fueron causadas por otros virus NO-VRS.
- De los 67 pacientes no inmunizados, 42 presentaron bronquiolitis por VRS (63%) y 25 por otros virus (37%).
- De los 7 pacientes no inmunizados cuando ya se ofrecía Nirsevimab, 4 presentaron bronquiolitis VRS, lo que supone un 57% de los mismos.

Tabla 2. Inmunización con Nirsevimab, separando por infección VRS y por subgrupos según periodo de tiempo.

Nirsevimab	VRS	Pre-Nirsevimab (n = 60)	Post-Nirsevimab (n = 46)
NO (n = 67)	(-) (n = 25)	22 (37%)	3 (42%)
	(+) (n = 42)	38 (63%)	4 (57%)
SÍ (n = 39)	(-) (n = 31)	-	31 (80%)
	(+) (n = 8)	-	8 (20%)

5.1.2. Análisis descriptivo de los resultados microbiológicos en pacientes con bronquiolitis (< 12 meses) según periodo de tiempo.

En el 100% de los pacientes ingresados por bronquiolitis en UCIP se efectúa un frotis nasofaríngeo, a partir del cual se analiza por PCR un amplio panel de virus respiratorios. En la *tabla 3* se muestran los resultados de PCR positiva de cada uno de los virus estudiados, tanto en frecuencia como en porcentaje, clasificados según el periodo de tiempo (pre y post Nirsevimab).

Antes del Nirsevimab, un 63,30% de los pacientes presentaban bronquiolitis VRS, sin embargo, después de la inmunización este porcentaje desciende al 26,08%. En la misma línea, disminuye mínimamente el porcentaje de pacientes con PCR positiva a

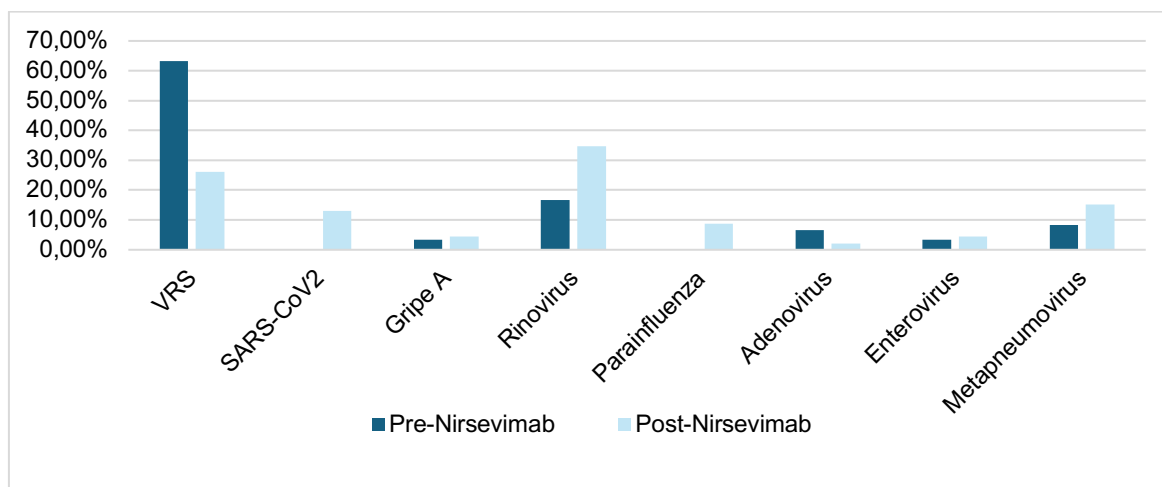
adenovirus (de 6,67 a 2,17%). Por el contrario, se evidencia un aumento de pacientes con PCR positivas a SARS-CoV2 (de 0 a 13,04%), rinovirus (de 16,67% a 34,78%), parainfluenza (de 0 a 8,69%) y metapneumovirus (de 8,33 a 15,21%). Así mismo, destaca la estabilidad en el porcentaje de pacientes con PCR positivas a gripe A y enterovirus antes y después del periodo estudiado (aproximadamente 4%) y no se evidencian casos por gripe B o mycoplasma.

Hubo un total de 7 y 6 pacientes, respectivamente, con resultados negativos a todos los virus analizados. La coinfección de 2 o 3 virus también se ha visto aumentada, siendo 5 pacientes detectados con coinfección en el periodo previo al Nirsevimab y 9 en el posterior.

Tabla 3. Cálculo de la frecuencia y porcentaje de las PCR positivas de virus respiratorios de los pacientes ingresados por bronquiolitis en UCIP, separados por subgrupos según periodo de tiempo.

Periodo	Pre - Nirsevimab (n = 60)		Post - Nirsevimab (n = 46)	
Virus respiratorio	PCR (+)	%	PCR (+)	%
VRS	38	63,30%	12	26,08%
SARS-CoV2	0	-	6	13,04%
Gripe A	2	3,33%	2	4,34%
Gripe B	0	-	0	-
Rinovirus	10	16,67%	16	34,78%
Parainfluenza	0	-	4	8,69%
Adenovirus	4	6,67%	1	2,17%
Enterovirus	2	3,33%	2	4,34%
Metapneumovirus	5	8,33%	7	15,21%
Mycoplasma	0	-	0	-
Total de PCR (+)	61	100%	50	100%
Coinfección con 2 virus	2		8	
Coinfección con 3 virus	3		1	
Total de PCR (-)	7		6	

Gráfico 1. Representación de la distribución de virus en pacientes con bronquiolitis ingresados en UCIP separados por subgrupos según periodo.



5.1.3. Análisis descriptivo de los resultados microbiológicos en pacientes con infección respiratoria grave (< 15 años) según periodo de tiempo.

Se han analizado los resultados microbiológicos de todos los pacientes menores de 15 años ingresados en la UCIP por infección respiratoria grave en el periodo de tiempo establecido. La evolución epidemiológica es similar a la ocurrida en los pacientes con bronquiolitis menores de 1 año, evidenciando una mayor dispersión de la distribución de los virus.

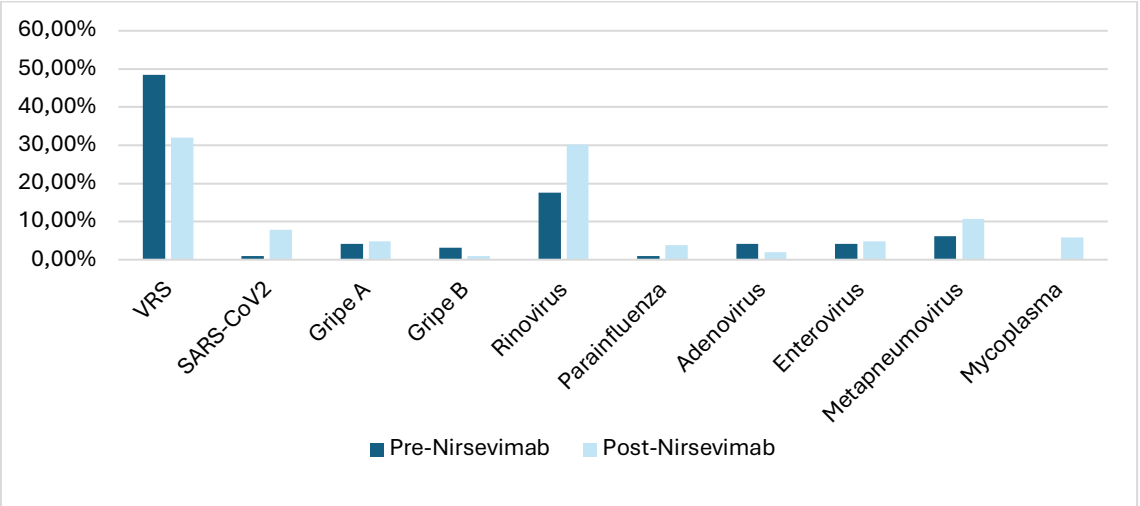
Tal y como se muestra en la *tabla 4*, se observa un descenso del porcentaje de pacientes con VRS en la época posterior a Nirsevimab (de 48,45% a 32,03%). Por el contrario, se evidencia un ascenso de SAR-CoV2 (de 1,03% a 7,76%), de rinovirus (de 17,52% a 30,09%), metapneumovirus (de 6,18% a 10,67%) y micoplasma (de 0% a 5,82%).

En resto de virus estudiados permanecen estables o presentan mínimas variaciones en cuanto a su porcentaje total antes y después de Nirsevimab. Destaca el aumento de número de coinfecciones, siendo de 8 en la etapa previa a la inmunización y 17 en la etapa posterior.

Tabla 4. Cálculo de la frecuencia y porcentaje de las PCR positivas de virus respiratorios de todos los pacientes ingresados por infección respiratoria grave en UCIP, separados por subgrupos según periodo de tiempo.

Periodo	Pre – Nirsevimab (n= 97)		Post - Nirsevimab (n = 103)	
Virus respiratorio	PCR +	%	PCR +	%
VRS	47	48,45%	33	32,03%
SARS-CoV2	1	1,03%	8	7,76%
Gripe A	4	4,12%	5	4,85%
Gripe B	3	3,09%	1	0,97%
Rinovirus	17	17,52%	31	30,09%
Parainfluenza	1	1,03%	4	3,88%
Adenovirus	4	4,12%	2	1,94%
Enterovirus	4	4,12%	5	4,85%
Metapneumovirus	6	6,18%	11	10,67%
Mycoplasma	0	-	6	5,82%
Total PCR (+)	87	100%	106	100%
Coinfección con 2 virus	5		14	
Coinfección con 3 virus	3		3	
Total de PCR (-)	21		17	

Gráfico 2. Representación de la distribución de virus en pacientes con infección respiratoria grave ingresados en UCIP separados por subgrupos según periodo.



5.1.4. Cálculo de la proporción de ingresos por bronquiolitis (VRS y otros virus) en UCIP respecto al total de ingresos en UCIP según temporada epidémica

Para el cálculo de la proporción de bronquiolitis en UCIP es necesario conocer el número total de pacientes ingresados en dicha unidad en cada una de las temporadas epidémicas (*Anexo 2*). Con el objetivo de facilitar la denominación de los periodos se procede a nominar cada temporada con un orden numérico:

Temporada epidémica 0 = Octubre 2022 a marzo 2023 = Única temporada pre-Nirsevimab

Temporada epidémica 1 = Octubre 2023 a marzo 2024 = 1ª temporada post-Nirsevimab

Temporada epidémica 2 = Octubre 2024 a marzo 2025 = 2ª temporada post-Nirsevimab

En la *tabla 5* se presenta el número total de casos de bronquiolitis en cada una de las temporadas analizadas en relación con el número total de ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, lo que permite estimar la proporción de ingreso por bronquiolitis en UCIP en cada temporada.

Se evidencia un descenso significativo en la proporción de bronquiolitis tras la implementación de la inmunización con Nirsevimab. En la temporada previa a su introducción, el 22,98% de los ingresos en UCIP se debieron a bronquiolitis, mientras que esta proporción se redujo hasta el 7,89% en la segunda temporada tras la inmunización.

Tabla 5. Proporción de ingresos por bronquiolitis en UCIP según temporada epidémica.

	Temporada 0	Temporada 1	Temporada 2
Nº ingresos en UCIP por bronquiolitis	60	28	18
Nº ingresos totales en UCIP	261	240	228
Proporción (x100)	22,98%	11,66%	7,89%

5.1.5. Cálculo de la proporción de ingresos por bronquiolitis VRS en UCIP respecto al total de ingresos en UCIP según temporada epidémica.

De forma complementaria, se analiza la evolución de la proporción de ingresos en UCIP por bronquiolitis con resultado positivo para VRS, observándose igualmente un descenso marcado. La proporción de ingresos por esta causa disminuyó del 14,55% en la temporada previa a la inmunización con Nirsevimab al 2,5% en la primera temporada tras su implementación, manteniéndose al mismo nivel en la siguiente.

Tabla 6. Proporción de bronquiolitis VRS en UCIP según temporada epidémica.

	Temporada 0	Temporada 1	Temporada 2
Nº ingresos en UCIP por bronquiolitis VRS positiva	38	6	6
Nº ingresos totales en UCIP	261	240	228
Proporción (x100)	14,55%	2,5%	2,6%

5.1.6. Cálculo de la incidencia de ingresos por bronquiolitis (VRS y otros virus) en UCIP según temporada epidémica.

Para determinar la incidencia se debe conocer el número de niños menores de 12 meses que existen en la población de Aragón en cada temporada epidémica, se revisan los datos del Instituto Nacional de Estadística ^(27,28).

Se estima que la incidencia acumulada de bronquiolitis en UCIP en la temporada pre-Nirsevimab fue de 6,7 por cada 1.000 niños menores de 12 meses. Sin embargo, la incidencia en la segunda temporada tras Nirsevimab desciende a 2 por cada 1.000 niños menores de 1 año.

Tabla 7. Incidencia de bronquiolitis en UCIP según temporada epidémica.

	Temporada 0	Temporada 1	Temporada 2
Nº ingresos en UCIP por bronquiolitis	60	28	18
Población < 12 meses en Aragón	8.985	8.669	8.588
Incidencia acumulada (x1.000)	6,7	3,2	2,0

5.1.7. Cálculo de la incidencia de ingresos por bronquiolitis VRS en UCIP según temporada epidémica.

Se estima que la incidencia acumulada de bronquiolitis VRS positiva en UCIP en la temporada pre-Nirsevimab fue de 4,2 por cada 1.000 niños menores de 12 meses. Destaca el descenso de la misma, tanto en la primera como en la segunda temporada tras Nirsevimab, a 0,6 por cada 1.000 niños menores de 1 año.

Tabla 8. Incidencia de bronquiolitis VRS en UCIP según temporada epidémica

	Temporada 0	Temporada 1	Temporada 2
Nº ingresos en UCIP por bronquiolitis VRS positiva	38	6	6
Población < 12 meses en Aragón	8.985	8.669	8.588
Incidencia acumulada (x1.000)	4,2	0,6	0,6

5.2. ESTUDIO ANALÍTICO

5.2.1. Edad de ingreso por bronquiolitis en UCIP comparando periodos pre y post-Nirsevimab.

Si se diferencia por periodo previo y posterior a Nirsevimab, se evidencia una edad media de 0.284 ± 0.243 años en la etapa anterior y 0.409 ± 0.297 años en la etapa posterior. Se utiliza *t student* para su comparación, obteniendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,020$).

Tabla 9. Significación de la diferencia en la edad (años) según periodo de estudio.

	Media \pm DE Pre-Nirsevimab (n = 60)	Media \pm DE Post-Nirsevimab (n = 46)	IC	p
EDAD	0,284 \pm 0,243	0,409 \pm 0,297	-0,229 – 0,0204	0,020

DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza.

5.2.2. Resultados microbiológicos en pacientes con bronquiolitis en UCIP comparando periodos pre y post-Nirsevimab.

Se analiza la proporción de pacientes con PCR positiva para cada uno de los virus respiratorios respecto al total de pacientes ingresados en cada periodo de estudio en la UCIP, tratando de identificar si existen diferencias estadísticamente significativas.

En el caso del SARS-CoV2, gripe A, parainfluenza y enterovirus, al contar con una muestra escasa y una frecuencia esperada menor de 5, se ha utilizado el *Test de Fisher* para el cálculo de la p corregida. Para el resto de agentes virales se ha empleado *chi cuadrado* (X^2). En el caso del SARS-CoV2 y del virus parainfluenza, al obtener 0 resultados positivos en el periodo previo a la inmunización, no es posible calcular el riesgo relativo.

Se evidencia diferencia estadísticamente significativa en la proporción de VRS ($p < 0,001$), siendo el riesgo de presentar VRS positivo en el periodo post-Nirsevimab un 48% menor. Así mismo, se observan diferencias estadísticamente significativas en la proporción de rinovirus y parainfluenza, pero en este caso se determina un aumento de la proporción en la época post-Nirsevimab.

Destaca que en el rinovirus existe un riesgo aumentado con una p técnicamente significativa, sin embargo, el intervalo de confianza incluye el 1 por lo que debemos interpretar este dato con precaución siendo necesarios estudios de confirmación.

Tabla 10. Significación de la diferencia entre la incidencia de PCR positiva de cada virus respiratorio estudiado en los pacientes ingresados en UCIP comparando periodos pre y post-Nirsevimab.

VIRUS RESPIRATORIO	X^2	RR	IC	Valor p
VRS	14,5	0,517	0,36 – 0,742	<0,001
SARS-CoV2	8,30	-	-	0,005
Gripe A	0,073	1,14	0,421 – 3,07	1
Rinovirus	4,62	1,63	0,971 – 2,72	0,032
Parainfluenza	5,42	-	-	0,033
Adenovirus	1,17	0,693	0,432 – 1,11	0,385
Enterovirus	0,073	1,14	0,421 – 3,07	1
Metapneumovirus	1,23	1,40	0,704 – 2,80	0,268

X^2 : chi cuadrado; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

5.2.3. Gravedad en pacientes con bronquiolitis en UCIP comparando periodos pre y post-Nirsevimab.

a) Tipo de soporte ventilatorio precisado

Como se representa en la *tabla 11*, la necesidad de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) antes y después de Nirsevimab es de un 95% y 93,47%, respectivamente. El fracaso de la misma ha resultado más frecuente en la etapa posterior (10,86%). La necesidad de ventilación mecánica invasiva post-Nirsevimab ha sido mayor, ascendiendo al 13,04% de los pacientes.

Se utiliza el estadístico X^2 , sin encontrar diferencias estadísticamente significativas al comparar la necesidad de soporte respiratorio entre los diferentes periodos de estudio.

Tabla 11. Necesidad de soporte ventilatorio comparando periodos pre y post-Nirsevimab.

	Pre - Nirsevimab (n = 60)		Post - Nirsevimab (n = 46)		IC	p
	SÍ	%	SÍ	%		
Necesidad de ventilación						
Necesidad de VMNI	57	95%	43	93,47%	0,235 - 2,06	0,443
Fracaso de VMNI	2	3,33%	5	10,86%	0,628 – 6,69	0,122
Necesidad de VMI	3	5%	6	13,04%	0,689 – 4,51	0,141

VMNI: ventilación mecánica no invasiva; VMI: ventilación mecánica invasiva; IC: intervalo de confianza.

b) Tiempos de ventilación

En el caso de la VMNI el tiempo medio separado por periodos de estudio fue muy similar ($85,6 \pm 62,1$ y $83,6 \pm 84,1$ horas), al igual que las medianas de ambos periodos. En cambio, en el tiempo de VMI se observan variaciones, 3 pacientes en la temporada pre-Nirsevimab y 7 en la temporada post-Nirsevimab, evidenciándose una mediana de 137 horas en la época previa al Nirsevimab y 277 horas en la etapa posterior.

Se ha utilizado la *t student* sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre periodos, tal y como se muestra en la *tabla 12*.

Tabla 12. Tiempo total (horas) de VMNI separado por subgrupos según periodo de tiempo (VMNI: Ventilación mecánica no invasiva)

	Media \pm DE Pre- Nirsevimab	Mediana Pre- Nirsevimab	Media \pm DE Post- Nirsevimab	Mediana Post- Nirsevimab	IC	p
Tiempo VMNI	85,6 \pm 62,1	65,7	83,6 \pm 84,1	66,8	-26,2 – 30,1	0,893
Tiempo VMI	187,8 \pm 44,4	137	319 \pm 141	277	-70,4 – 5,98	0,097

VMNI: ventilación mecánica no invasiva; VMI: ventilación mecánica invasiva; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza.

c) Necesidades de FiO₂

Los requerimientos medios antes de Nirsevimab fueron de 0,403 \pm 0,097 y después de 0,423 \pm 0,153, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (*t student*).

Tabla 13. FiO₂ máxima separada por periodo de tiempo de estudio

	Media \pm DE Pre-Nirsevimab (n = 60)	Media \pm DE Post-Nirsevimab (n = 46)	IC	p
FiO₂ máxima	0,403 \pm 0,097	0,423 \pm 0,153	-0,069 – 0,028	0,407

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza.

5.2.4. Evolución clínica en pacientes con bronquiolitis en UCIP comparando periodos pre y post-Nirsevimab

a) Complicaciones

Existe una muestra escasa por lo que en todos los casos, excepto en la bronconeumonía, se ha aplicado el *test de Fisher*, sin obtener resultados estadísticamente significativos. En el caso de la bronconeumonía se ha utilizado χ^2 , observando una reducción aparente de un tercio de las mismas en la etapa post-Nirsevimab, no obstante, este descenso no es significativo (*tabla 14*).

Tabla 14. Comparación de las complicaciones según periodo de estudio

COMPLICACIONES	Pre-Nirsevimab	Post-Nirsevimab	RR	IC	p
Bronconeumonía	6/106 (5,6%)	2/106 (1,8%)	0,32	0,07 – 1,56	0,14
Neumotórax	1/106 (0,9%)	1/106 (0,9%)	1	0,05 – 15,6	1
Derrame pleural	1/106 (0,9%)	1/106 (0,9%)	1	0,05 – 15,6	1
Sepsis	0/106	1/106 (0,9%)	-	-	1
Otros	0/106	3/106 (2,8%)	-	-	0,25

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

b) Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) y hospitalaria

La estancia media en la UCIP antes del Nirsevimab era de $5,58 \pm 3,88$ días y, después del mismo, de $7,36 \pm 7,37$ días. Si se compara la estancia en esta Unidad utilizando *t student*, no se encuentran diferencias significativas entre ambos periodos.

Respecto a la estancia hospitalaria, se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de hospitalización que precisan los pacientes antes ($10,5 \pm 4,99$ días) y después del Nirsevimab ($14 \pm 9,87$ días). Tras la inmunización, los pacientes precisan mayor número de días de ingreso hospitalario comparado con el periodo previo a Nirsevimab.

Tabla 15. Comparación de la evolución clínica según periodo de estudio.

	Media \pm DE Pre-Nirsevimab (n = 60)	Media \pm DE Post-Nirsevimab (n = 46)	IC	p
Estancia en UCIP	$5,58 \pm 3,88$	$7,36 \pm 7,37$	-3,98 – 0,421	0,112
Estancia hospitalaria	$10,5 \pm 4,99$	$14 \pm 9,87$	-6,41 – 0,578	0,019

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza.

6. DISCUSIÓN

La incorporación de Nirsevimab como estrategia preventiva frente a la bronquiolitis por VRS ha supuesto un verdadero cambio de paradigma en la práctica clínica pediátrica. Su implementación a gran escala, durante ya 2 temporadas epidémicas consecutivas, ha permitido contener de forma significativa el habitual colapso sanitario relacionado con los picos estacionales de VRS, contribuyendo a la sostenibilidad del sistema sanitario durante los meses de mayor demanda asistencial.

Análisis descriptivo

El presente estudio tiene una muestra global de 106 pacientes, con predominio de varones (68%) y con una edad media global de 0.338 ± 0.274 años. En cuanto a las características de la muestra estudiada, destaca que la mayoría de los pacientes incluidos eran previamente sanos y sin factores de riesgo identificables (77%), lo que refleja adecuadamente la realidad habitual de los pacientes afectados por bronquiolitis, ya que típicamente suelen ser lactantes sin comorbilidades.

Análisis descriptivo de la inmunización con Nirsevimab

Del total de la muestra, 60 pacientes pertenecían al periodo pre-Nirsevimab y 46 al periodo posterior. Destaca una alta tasa de inmunización de los pacientes a los que se les ofertó Nirsevimab, alcanzando un 84,7% de cobertura, lo que refleja una adecuada implementación del programa de inmunización y una concordancia con lo reportado en otros estudios ⁽¹¹⁾.

Entre los pacientes inmunizados, el 20% presentó bronquiolitis por VRS, mientras que el 80% restante tuvo infecciones respiratorias causadas por otros virus. Estos datos ponen de manifiesto la eficacia del Nirsevimab y contrastan con los resultados de los pacientes no inmunizados, donde el 63% presentaron bronquiolitis por VRS respecto al 37% que fue por otros virus.

En la etapa post-Nirsevimab, hubo 7 pacientes que no fueron inmunizados, de los cuales 4 presentaron bronquiolitis por VRS (57%) y 3 por otros virus (42%). Aunque la muestra es escasa, la proporción de VRS positivo es notablemente superior a la de los pacientes inmunizados en la misma época de estudio, lo cual refuerza el efecto protector del Nirsevimab.

Proporción de ingresos por bronquiolitis en UCIP

En la temporada pre-Nirsevimab, la bronquiolitis representó el 22,98% del total de ingresos en UCIP. Esta proporción disminuyó a 11,66% en la primera temporada post-Nirsevimab y continuó descendiendo hasta el 7,89% en la segunda temporada post-inmunización.

Este patrón decreciente se repite de forma aún más pronunciada al analizar exclusivamente los ingresos por bronquiolitis con resultado positivo para VRS. En la temporada 0 el 14,55% de los ingresos en UCIP fueron por bronquiolitis VRS positiva, mientras que en las temporadas 1 y 2 esta proporción se redujo drásticamente hasta estabilizarse en torno al 2,5–2,6%. Esta caída representa una disminución relativa superior al 80% de los ingresos por bronquiolitis VRS tras la introducción de Nirsevimab, acorde a lo que reflejan otros estudios ^(8,9).

Estos datos sugieren un impacto potencialmente importante del Nirsevimab en la reducción de ingresos por bronquiolitis grave en UCIP, especialmente en aquellos casos vinculados al VRS. La magnitud y la estabilidad del descenso en los casos de VRS en dos temporadas consecutivas aportan consistencia a la hipótesis de efectividad.

Incidencia de ingresos por bronquiolitis en UCIP

Se ha evidenciado una disminución marcada de la incidencia de ingresos por bronquiolitis en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Previo al Nirsevimab, la incidencia de ingreso por bronquiolitis (por cualquier agente) en este servicio era de 6,7 lactantes menores de 12 meses por cada 1.000, con un descenso progresivo posterior a Nirsevimab a 3,2 por cada 1.000 (temporada 2023-2024) e incluso a 2 lactantes por cada 1.000 en la temporada 2024-2025.

En la misma línea, al analizar la incidencia de ingresos en UCIP por bronquiolitis VRS los resultados son similares, encontrando una reducción incluso mayor: de 4,2 lactantes por cada 1.000 en la etapa previa a 0,6 lactantes por cada 1.000 en cualquiera de las etapas posteriores a Nirsevimab. Esto supone una reducción de la incidencia de ingreso en UCIP por bronquiolitis VRS del 85% respecto a la incidencia en época pre-Nirsevimab. Estos datos son coherentes con los comunicados por el Ministerio de Sanidad y con la eficacia publicada en la literatura actual ⁽⁸⁾. Según *Paireau et al.* la eficacia de Nirsevimab para prevenir los casos de bronquiolitis por VRS hospitalizados en UCIP fue entre el 75,9% y el 80,6% de los pacientes inmunizados ⁽²⁹⁾.

Edad de ingreso: comparando periodos de estudio

Uno de los hallazgos más relevantes ha sido el aumento significativo en la edad media de ingreso por bronquiolitis grave tras la implementación del Nirsevimab. Mientras que en el periodo previo la media era de 3 meses y medio, en el periodo posterior ascendió a casi 5 meses, diferencia que resultó estadísticamente significativa. Estos resultados concuerdan con los de *Alejandro et al.* donde también se observó una edad significativamente más alta en el momento del ingreso en UCIP en la época post-Nirsevimab ($p < 0,001$) ⁽³⁰⁾. Este cambio sugiere un efecto protector efectivo en los lactantes más pequeños, quienes constituyen el grupo diana de la inmunización y presentan una ventana de protección aproximada de seis meses tras la administración. Esta tendencia al alza de la edad media de ingreso por bronquiolitis indica, por tanto, un éxito de la estrategia de inmunización en los primeros meses de vida, donde el riesgo de complicaciones es más elevado.

Resultados microbiológicos: comparando periodos de estudio

Otro de los aspectos clave que pone de manifiesto el impacto del Nirsevimab ha sido el análisis de los resultados microbiológicos. El cambio epidemiológico observado entre ambos periodos de estudio ha sido notable, con una disminución drástica de la proporción de bronquiolitis graves VRS positivas. Este descenso fue estadísticamente significativo, con un riesgo relativo del 0,517 (IC del 95%: 0,36 – 0,742), lo que conlleva una disminución del 48% del riesgo de ingresar en UCIP por bronquiolitis VRS durante el periodo post-Nirsevimab, comparado con el periodo previo. Este porcentaje es generalmente superior en la literatura publicada, muy probablemente debido a que en el presente estudio se comparan periodos de tiempo (pre y post-Nirsevimab) y, sin embargo, en la mayoría de publicaciones comparan resultados en función de si se ha administrado Nirsevimab o no. En esta línea, *Assad et al.* señala en sus resultados una eficacia de Nirsevimab del 69,6 % (IC del 95 %, 42,9 a 83,8) para evitar la bronquiolitis VRS que requieren ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos ⁽³¹⁾.

Para tratar de evidenciar el efecto indirecto que puede estar teniendo el Nirsevimab en el resto de la población pediátrica se ha incluido en el estudio a todos los pacientes menores de 15 años ingresados por infección respiratoria grave, lo que ha podido ofrecer una visión más amplia de las consecuencias de la inmunización. Este enfoque poblacional revela que la protección del Nirsevimab puede haber contribuido a modificar la transmisión, disminuyendo la circulación e infección por VRS incluso en grupos no inmunizados directamente.

Como contrapartida, se ha observado un aumento significativo en la proporción de PCR positivas para rinovirus y parainfluenza, tanto en los menores de 12 meses como en el conjunto de menores de 15 años. También se ha evidenciado un aumento de metapneumovirus, aunque no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en este caso. Este cambio epidemiológico podría reflejar un desplazamiento de los virus predominantes ante la caída del VRS, lo que es conocido como el fenómeno de reemplazo viral. En la literatura se han publicado estudios como el de *Rius-Peris et al.* que observaron un descenso de entre el 20-30% de hospitalizaciones por VRS y un aumento de entre el 10-20% de bronquiolitis por rinovirus y metapneumovirus en la etapa post-Nirsevimab ⁽³²⁾. Por ello, se refuerza la necesidad de una vigilancia epidemiológica activa y constante, que permita detectar de forma precoz cambios en los patrones de infección.

Gravedad clínica: comparando periodos de estudio

En relación con la gravedad clínica, los resultados muestran que la necesidad de soporte ventilatorio, concretamente de ventilación mecánica no invasiva, se ha mantenido estable en ambos periodos de estudio. Prácticamente la totalidad de los pacientes que ingresan en UCIP por bronquiolitis han precisado VMNI (95% pre-Nirsevimab y 93,47% post-Nirsevimab). Este dato se ve influido porque uno de los principales criterios de ingreso en esta Unidad es la necesidad de soporte ventilatorio con ventilación mecánica, ya sea no invasiva o invasiva, debido a que en este centro hospitalario no existe la posibilidad de contar con este tipo de asistencia en las plantas de hospitalización.

Llama la atención una mayor tasa de fracaso de la VMNI y una mayor necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI) en el periodo post-Nirsevimab, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística. En este sentido, cabe destacar que de los seis pacientes que precisaron VMI en el periodo tras inmunización, todos habían recibido Nirsevimab y solo uno fue positivo para VRS (en coinfección con adenovirus). El resto de los casos correspondieron a infecciones por rinovirus y metapneumovirus, agentes etiológicos que, como se ha señalado previamente, han aumentado su circulación.

Estos hallazgos podrían apuntar a que los casos más graves que han requerido VMI en la época post-Nirsevimab ya no están vinculados mayoritariamente al VRS, sino también a otros virus respiratorios ya mencionados. Además, en cuatro de los seis pacientes con

necesidad de VMI se registraron complicaciones, lo que podría explicar el mayor tiempo medio de ventilación mecánica invasiva observado en la etapa post-Nirsevimab.

En este sentido, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ni en el tipo de soporte ventilatorio, ni en el tiempo de ventilación precisado al comparar ambos periodos. El estudio de casos y controles llevado a cabo en Cataluña y Andorra por *Agüera et al.* tampoco encontró diferencias en la gravedad clínica de los pacientes ingresados (necesidad de VMNI/VMI) ⁽³³⁾. En lo que respecta a los requerimientos de FiO₂, tampoco se evidenciaron diferencias relevantes entre los periodos, lo que refuerza la idea de que la gravedad global del cuadro clínico en los pacientes ingresados no se ha visto modificada.

En resumen, y a pesar de algunos indicios de mayor complejidad en un pequeño número de casos, los resultados permiten concluir que la gravedad en cuanto al soporte ventilatorio no ha cambiado de forma significativa tras la introducción del Nirsevimab. Este dato es coherente con una UCIP que mantiene los mismos criterios de ingreso y actuación terapéutica, centrada en aquellos casos que, independientemente del virus causal, presentan una afectación respiratoria grave susceptible de requerir ventilación avanzada y cuidados intensivos.

Evolución clínica: comparando periodos de estudio

Tal y como se ha expuesto previamente respecto a las complicaciones, la mayoría se concentraron en aquellos pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva durante periodos prolongados, lo que es coherente con el perfil clínico de mayor gravedad y vulnerabilidad a eventos adversos. No obstante, si se analiza el conjunto global de la muestra, se observa una tendencia a la reducción de las complicaciones infecciosas en el periodo posterior a la introducción del Nirsevimab, especialmente en lo que respecta a la bronconeumonía, cuya frecuencia se redujo de un 5,6% a un 1,8%. Aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística, el descenso es clínicamente relevante. El metaanálisis publicado por *Wilma R et al.* tampoco muestra diferencias estadísticamente significativas entre grupos ni al analizar el riesgo de mortalidad, ni al analizar el riesgo de complicaciones, aunque no tiene en cuenta las sobreinfecciones bacterianas ⁽³⁴⁾.

Uno de los resultados más llamativos del presente estudio ha sido el aumento en el número de días de estancia hospitalaria en el periodo posterior a la introducción del Nirsevimab, con diferencias estadísticamente significativas. Contrasta con la mayoría de publicaciones reportadas sobre la estancia hospitalaria, que informan de un

descenso del número de días o una ausencia de diferencia entre el grupo con Nirsevimab y el control, como indican respectivamente *Bejko et al.* y *Sumsuzzman et al.* (13, 35).

También se ha observado una tendencia al alza en la duración de la estancia en la UCIP, aunque en este caso sin alcanzar significación estadística. Estos hallazgos resultan especialmente relevantes, ya que podría parecer contraintuitivo en un contexto en el que se ha reducido claramente la incidencia de infecciones por VRS, virus asociado tradicionalmente a los cuadros más graves de bronquiolitis. De hecho, en algunos estudios como en el de *Toutai et al.* la duración de la estancia en UCIP se redujo significativamente durante la época post-Nirsevimab de 4,4 días (IC del 95 % 3,8-5,9) a 3,3 días (IC del 95 % 2,6-4) ⁽³⁶⁾.

Se pueden plantear varias hipótesis que podrían haber influido en este fenómeno. En primer lugar, cabe considerar que la introducción del Nirsevimab ha contribuido de manera decisiva a reducir la demanda asistencial y la saturación habitual de las plantas de hospitalización y Unidades de Cuidados Intensivos durante las epidemias de otoño e invierno. En este nuevo escenario, podría haberse acabado la necesidad de dar altas hospitalarias de forma precoz, lo que permitiría mantener a los pacientes ingresados el tiempo que realmente necesitasen, ejerciendo con más cautela una vigilancia prolongada, especialmente en lactantes de menor edad.

Otra hipótesis plausible es que los virus respiratorios predominantes en el periodo post-Nirsevimab, como el rinovirus y el metapneumovirus, estén generando cuadros clínicamente más prolongados o con mayor repercusión sistémica, aunque sin necesariamente comprometer la gravedad respiratoria. Este hecho podría traducirse en una mayor duración del ingreso hospitalario. En cualquier caso, los resultados de este estudio ponen de manifiesto que, aunque la gravedad en términos de necesidad de soporte respiratorio y complicaciones no ha cambiado de forma significativa, la evolución clínica global de los pacientes podría estar experimentando cambios relevantes, por lo que se precisan más investigaciones en esta línea que permitan estudiar esta tendencia en temporadas futuras.

En conclusión, los resultados obtenidos respaldan de manera consistente el impacto positivo del Nirsevimab en la prevención de bronquiolitis por VRS. La reducción significativa en la proporción e incidencia de ingresos, así como el aumento de la edad media, sugieren una eficaz protección inmunológica de los más pequeños.

Además, el descenso drástico en la positividad de VRS ha permitido observar con mayor claridad la circulación y el impacto de otros virus respiratorios como rinovirus, parainfluenza y metapneumovirus, cuya mayor presencia podría estar relacionada con cuadros más prolongados, aunque no necesariamente más graves. A pesar del ligero aumento en el número de pacientes que precisaron ventilación mecánica invasiva y del mayor tiempo medio de ventilación, la gravedad global de los casos ingresados no parece haber variado de forma significativa.

También se ha observado una posible disminución de complicaciones infecciosas, como las bronconeumonías, y un incremento inesperado en los días de estancia hospitalaria, hecho que puede deberse a múltiples factores, desde cambios en la presión asistencial hasta las características clínicas de los nuevos virus predominantes.

En definitiva, el impacto de Nirsevimab ha supuesto un claro cambio de paradigma en la epidemiología de las infecciones respiratorias pediátricas. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de continuar investigando y adaptando las estrategias de prevención, vigilancia y tratamiento en esta nueva etapa.

7. CONCLUSIONES

- La introducción de Nirsevimab ha supuesto un cambio en el patrón microbiológico de los pacientes que requieren ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos por bronquiolitis, con un descenso de la proporción de virus respiratorio sincitial y un aumento de rinovirus, parainfluenza y metapneumovirus.
- La incidencia de ingreso por bronquiolitis (tanto por VRS como por otros virus) en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos ha disminuido significativamente tras la implementación de Nirsevimab.
- La edad media de los pacientes ingresados en UCIP por bronquiolitis VRS ha aumentado significativamente tras la implementación de Nirsevimab, lo que refleja una mayor protección de los lactantes más pequeños frente al VRS.
- La gravedad de los pacientes con bronquiolitis no ha mostrado diferencias entre el periodo previo y posterior a Nirsevimab, manteniéndose similar el tipo de soporte ventilatorio requerido, el tiempo de ventilación y las necesidades de FiO₂.
- La estancia hospitalaria en los pacientes con bronquiolitis ha resultado de mayor duración tras la introducción de Nirsevimab.
- En los pacientes menores de 15 años ingresados en la UCIP por infección respiratoria grave se ha experimentado un cambio epidemiológico similar al ocurrido en los pacientes menores de 12 meses, con disminución de la proporción de VRS y un aumento de rinovirus y metapneumovirus.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Francisco González L, Calvo Rey C. Infecciones respiratorias virales. Protoc diagn ter pediatr [Internet]. 2023; 2: 139-149. Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/9_infecciones_respiratorias_virales.pdf
2. García Cargía ML, Korta Murua J, Callejón Callejón A. Bronquiolitis aguda viral. Protoc diagn ter pediatr. 2017; 1: 85 – 102.
3. Wang X, Li Y, Shi T, Bont LJ, Chu HY, Zar HJ, et al. Global disease burden of and risk factors for acute lower respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in preterm infants and young children in 2019: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual participant data. The Lancet. 2024; 403 (10433):1241–53.
4. Caamaño Viña F, Dacosta Urbietta AI, Rivero-Calle I, Martínón-Torres F. Infecciones respiratorias: ¿hay algo nuevo?. Pediatr Integral [Internet]. 2023; 27 (22): 41-44. Disponible en: <https://www.pediatrintegral.es/wp-content/uploads/2023/10/37-Congreso-SEPEAP-2023.pdf>.
5. Ruiz-Galiana J, Cantón R, Ramos PDL, García-Botella A, García-Lledó A, Hernández-Sampelayo T, et al. Respiratory syncytial virus: A new era. Rev Esp Quimioter. 2024; 37(2): 134–48.
6. Servicio de Prevención y Promoción de la Salud. Dirección General de Salud Pública. Protocolo de inmunización pasiva frente a VRS con Nirsevimab en población infantil. Gobierno de Aragón [Internet]. 2023 [citado enero 2025]. Disponible en: https://www.aragon.es/documents/d/guest/protocolo_documento_tecnico_inmunizacion_vrs_-aragon_2023-10-02-pdf.
7. Dacosta Urbietta A, Manzanares Casteleiro A, Rivero Calle I, Martínón Torres F. Novedades de las inmunizaciones en la edad pediátrica. Pediatr Integral [Internet]. 2025; 29 (1): 6-15. Available from: <https://sepeap.org/grupos/>
8. Servicio de Prevención y Promoción de la Salud. Dirección General de Salud Pública. Protocolo de inmunización pasiva frente a VRS con Nirsevimab en población infantil. Gobierno de Aragón; 2024 [citado 20 enero 2025]. Disponible en:

https://www.aragon.es/documents/d/guest/protocolo_documento_tecnico_inmunizacion_vrs_-aragon_2024-09-30-pdf.

9. Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de inmunización pasiva para prevención de enfermedad grave por VRS en la población infantil. Ponencia de programa y registro de vacunaciones 2024. [Internet]. Publicado en Noviembre de 2024 [citado 20 enero 2025]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocion/Prevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/VRS_infantil.pdf
10. López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Mira-Iglesias A, Xavier López-Labrador F, Mengual-Chuliá B, Fernández-García, et al. Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants. *Euro Surveill* [Internet]. 2024; 29 (6). Available from: www.eurosurveillance.org
11. Ezpeleta G, Navascués A, Viguria N, Herranz-Aguirre M, Juan Belloc SE, Gimeno Ballester J, et al. Effectiveness of Nirsevimab Immunoprophylaxis Administered at Birth to Prevent Infant Hospitalisation for Respiratory Syncytial Virus Infection: A Population-Based Cohort Study. *Vaccines (Basel)*. 2024; 12(4): 383.
12. Coma E, Martinez-Marcos M, Hermosilla E, Mendioroz J, Reñé A, Fina F, et al. Effectiveness of nirsevimab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus-related outcomes in hospital and primary care settings: A retrospective cohort study in infants in Catalonia (Spain). *Arch Dis Child*. 2024; 109 (9): 736-741.
13. Sumsuzzman DM, Wang Z, Langley JM, Moghadas SM. Real-world effectiveness of nirsevimab against respiratory syncytial virus disease in infants: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2025; 9(6): 393-403.
14. Dagan R, Hammitt LL, Nuñez BS, Cots MB, 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; 13(2):144–7.
15. Domachowske J, Hamnrén U, Banu I, Pharm M, Baronio R. Safety and Pharmacokinetics of Nirsevimab in Immunocompromised Children. *Pediatrics*. 2024; 154 (4): e2024066508.

16. Alonso P, Ruiz S, Alcolea S, Alonso-Alegre M, Martínez L. Impacto de la inmunoprofilaxis con Nirsevimab en las infecciones respiratorias virales graves. AEP [Internet]. 2024. Publicado el 6 de junio de 2024 [citado 20 enero 2025]. Disponible en: <https://www.aepeventosdigitales.com/files/940/cyp/421.pdf>
17. Phillips M, Finelli L, Saiman L, Wang C, Choi Y, Patel J, et al. Respiratory Syncytial Virus-associated Acute Otitis Media in Infants and Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020; 9(5): 544–50.
18. Diaz-Diaz A, Bunsow E, Garcia-Maurino C, Moore-Clingenpeel M, Naples J, Juergensen A, et al. Nasopharyngeal Codetection of Haemophilus influenzae and Streptococcus pneumoniae Shapes Respiratory Syncytial Virus Disease Outcomes in Children. *J Infect Dis.* 2022; 225(5): 912–23.
19. Ouldali N, Deceuninck G, Lefebvre B, Gilca R, Quach C, Brousseau N, et al. Increase of invasive pneumococcal disease in children temporally associated with RSV outbreak in Quebec: a time-series analysis. *The Lancet Regional Health - Americas.* 2023; 19: 100448.
20. Jiang MY, Duan YP, Tong XL, Huang QR, Jia MM, Yang WZ, et al. Clinical manifestations of respiratory syncytial virus infection and the risk of wheezing and recurrent wheezing illness: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr.* 2023; 19(11): 1030–40.
21. Sanz-Muñoz I, Castrodeza-Sanz J, Eiros JM. Potential Effects on Elderly People From Nirsevimab Use in Infants. *Open Respir Arch.* 2024; 6(2): 100320.
22. Munro APS, House T. Cycles of Susceptibility: Immunity Debt Explains Altered Infectious Disease Dynamics Post-Pandemic. *Clin Infect Dis.* 2024.
23. Toribio-Avedillo D, Gómez-Gómez C, Sala-Comorera L, Galofré B, Muniesa M, et al. Adapted methods for monitoring influenza virus and respiratory syncytial virus in sludge and wastewater. *Sci Total Environ.* 2024; 918: 170636.
24. Wilkins D, Langedijk A, Lebbink RJ, Morehouse C, Abram ME. Nirsevimab binding-site conservation in respiratory syncytial virus fusion glycoprotein worldwide between 1956 and 2021: an analysis of observational study sequencing data. *Lancet Infect Dis.* 2023; 23(7): 856–66.

25. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(16): 1451–64.
26. Phijffer EWEM, de Bruin O, Ahmadizar F, Bont LJ, Van der Maas NAT, Sturkenboom MCJM, et al. Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy for improving infant outcomes. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2024; 5(5): CD015134.
27. Instituto Nacional de Estadística. Movimiento natural de la población. Estadísticas de nacimientos, matrimonios y defunciones. INE; 2023 [citado 10 abril 2025]. Disponible en: <https://www.aragon.es/documents/d/guest/20241120-movimiento-natural-de-la-poblacion-2023>
28. Instituto Nacional de Estadística. Estimación mensual de nacimientos y defunciones. INE; 2024 [citado 10 abril 2025]. Disponible en: <https://www.aragon.es/documents/d/guest/20250219-estimacion-mensual-nacimientos-defunciones>
29. Paireau J, Durand C, Raimbault S, Cazaubon J, Mortamet G, Viriot D, et al. Nirsevimab Effectiveness Against Cases of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Hospitalised in Paediatric Intensive Care Units in France, September 2023–January 2024. *Influenza Other Respir Viruses*. 2024; 18(6): e13311.
30. Alejandre C, Penela-Sánchez D, Alsina J, Agüera M, Soler A, Moussalam S, et al. Impact of universal immunization program with monoclonal antibody nirsevimab on reducing the burden of serious bronchiolitis that need pediatric intensive care. *Eur J Pediatr*. 2024; 183(9): 3897–904.
31. Assad Z, Romain AS, Aupiais C, Shum M, Schrimpf C, Lorrot M, et al. Nirsevimab and Hospitalization for RSV Bronchiolitis. *N Engl J Med [Internet]*. 2024; 391(2): 144–54.
32. Rius-Peris JM, Palomo-Atance E, Muro-Díaz E, Llorente-Ruiz C, Murcia-Clemente L, Alcaraz R. Nirsevimab Immunisation Significantly Reduces Respiratory Syncytial Virus-Associated Bronchiolitis Hospitalisations and Alters Seasonal Patterns. *Acta Paediatr*. 2025.
33. Agüera M, Soler-Garcia A, Alejandre C, Moussalam-Merino S, Sala-Castellví P, Pons G, et al. Nirsevimab immunization's real-world effectiveness in preventing severe

- bronchiolitis: A test-negative case-control study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2024; 35(6): e14175.
34. Turalde-Mapili MWR, Mapili JAL, Turalde CWR, Pagcatipunan MR. The efficacy and safety of nirsevimab for the prevention of RSV infection among infants: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2023; 11: 1132740.
 35. Ernst C, Bejko D, Gaasch L, Hannelas E, Kahn I, Pierron C, et al. Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalisations during the initial 2023/24 season in Luxembourg. *Euro Surveill.* 2024;29(4): 2400033.
 36. Touati S, Debs A, Morin L, Jule L, Claude C, Tissieres P, et al. Nirsevimab prophylaxis on pediatric intensive care hospitalization for severe acute bronchiolitis: a clinical and economic analysis. *Ann Intensive Care.* 2025; 15(1): 56.

9. ANEXOS

ANEXO 1. Dictamen favorable (CEICA)



Dictamen Favorable

C.I. EOM25/008

26 de febrero de 2025

CEIC Aragón (CEICA)

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIm Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 26/02/2025, Acta N° 04/2025 ha evaluado la propuesta del promotor/investigador referida al estudio:

Título: Estudio observacional retrospectivo sobre la evolución clínica y epidemiológica de los pacientes con bronquiolitis aguda que han precisado Cuidados Intensivos Pediátricos, antes y después de la inmunización con Nirsevimab

Estudiante: ALICIA HERNANDO LARROY

Tutor: JUAN PABLO GARGÍA ÍÑIGUEZ

Versión protocolo: V 1.0 de 20/01/2025

Se acepta la exención de consentimiento para la recogida de datos retrospectivos

Tipo de estudio: Estudio observacional con medicamentos con datos retrospectivos

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuada la utilización de los datos y se han obtenido los permisos necesarios para el acceso a los datos.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Se recuerda al promotor/investigador que para los estudios de seguimiento prospectivo **es obligatorio solicitar a la AEMPS la publicación en el Registro Español de estudios clínicos** y que este registro es opcional para el resto de los estudios.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización del estudio.

4º. El presente dictamen favorable sólo tendrá **validez hasta la fecha declarada de final del estudio (junio de 2025)**, la modificación de esta fecha o cualquier otra modificación sustancial de las condiciones y/o metodología respecto de la versión arriba referenciada del protocolo o del documento de información debe presentarse de nuevo a evaluación por el comité.

Lo que firmo en Zaragoza, a fecha de firma electrónica

GONZALEZ
HINJOS MARIA -
DNI 03857456B

Firmado digitalmente por
GONZALEZ HINJOS MARIA
- DNI 03857456B
Fecha: 2025.02.28 13:52:54
+01'00'

María González Hinjos

ANEXO 2. Distribución mensual del número total de ingresos en UCIP en cada una de las temporadas epidémicas.

Temporada epidémica 0	Nº pacientes ingresados en UCIP
Octubre 2022	38
Noviembre 2022	42
Diciembre 2022	52
Enero 2023	45
Febrero 2023	47
Marzo 2023	37
Nº total de pacientes ingresados en UCIP en la temporada 0	261

Temporada epidémica 1	Nº pacientes ingresados en UCIP
Octubre 2023	38
Noviembre 2023	47
Diciembre 2023	37
Enero 20234	38
Febrero 2024	30
Marzo 2024	50
Nº total de pacientes ingresados en UCIP en la temporada 1	240

Temporada epidémica 2	Nº pacientes ingresados en UCIP
Octubre 2024	44
Noviembre 2024	37
Diciembre 2024	35
Enero 2025	45
Febrero 2025	34
Marzo 2025	33
Nº total de pacientes ingresados en UCIP en la temporada 2	228