

broncopulmonar o cardiopatía cianósante.

Desde entonces, se han desarrollado otros anticuerpos monoclonales, dirigidos a sitios con mayor potencia neutralizante del VRS, para mejorar su efectividad, o con una vida media plasmática más prolongada, para disminuir la necesidad de inyecciones repetidas. El sitio 0 es el que más potencia presenta, seguido de V, III, IV, II y I. Motavizumab no resultó eficaz. Posteriormente, se diseñaron Suptavumab (contra el sitio V), Nirsevimab (contra el sitio 0) y la molécula MK-1654 (contra el sitio IV). En 2017, la empresa Regeneron anunció que paralizaba el desarrollo de la molécula Suptavumab. MK-1654 (de Merck) es un anticuerpo de vida media prolongada, actualmente en una fase precoz de desarrollo. El anticuerpo Nirsevimab es el que se encuentra en la fase más avanzada de desarrollo, ya que ha finalizado los ensayos en fase III en lactantes prematuros y a término, y las agencias ya están evaluando los resultados.

Desarrollo clínico de Nirsevimab

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal frente al sitio 0 del VRS, con actividad contra VRS-A y VRS-B, con una potencia 100 veces superior a palivizumab. Gracias a la tecnología YTE, los niveles plasmáticos duran hasta 5 meses, por lo que es preciso solo una administración única, por vía intramuscular, justo antes o durante la temporada de VRS.

Los tres ensayos clínicos llevados a cabo en lactantes prematuros y a término ya han finalizado y han sido publicados recientemente en la prestigiosa revista *New England Journal of Medicine* entre 2020 y 2022.

El primer ensayo clínico se realizó con 1.453 prematuros sanos de entre 29 y 35 semanas de gestación, en centros tanto del hemisferio norte como sur. Ninguno de los prematuros incluidos cumplía los criterios para recibir palivizumab, salvando así esta barrera ética. En este ensayo aleatorizado, por cada 2 lactantes que recibían nirsevimab, uno recibía placebo. En este ensayo, se observó que nirsevimab reducía un 78,4% (IC95%: 51,9-90,3%) el riesgo de hospitalización y un 70,1% (IC95%: 52,3-81,2%) el riesgo de bronquiolitis que precisara atención médica. No se produjeron diferencias en cuanto a otras infeccio-

nes diferentes a VRS en ambos grupos, ni se apreciaron diferencias de seguridad.

Posteriormente, se llevó a cabo el ensayo clínico MELODY, con lactantes sanos a término o con prematuridad tardía (de 35 semanas o más de gestación). El 14% de los seleccionados eran prematuros. En este ensayo aleatorizado, de nuevo, por cada 2 lactantes que recibían nirsevimab, uno recibía placebo. En este ensayo, se observó que nirsevimab reducía un 62,1% (IC95%: -8,6-86,8%) el riesgo de hospitalización y un 74,5% (IC95%: 49,6-87,1%) el riesgo de bronquiolitis que precisara atención médica en los 150 días posteriores a su administración. Este estudio tuvo que pararse cuando aun se estaban reclutando lactantes por el inicio de la pandemia COVID-19, porque con las medidas de seguridad se bloqueó la circulación de la infección VRS. Por este motivo, se decidió fusionar los datos de este estudio con el de prematuros de 29-35 semanas, observándose una eficacia del 77,3% (IC95%: 50,3-89,7%) ($p < 0,0002$). Los datos de seguridad son muy similares a los de palivizumab.

Después de un estudio con resultados esperanzadores de un nuevo anticuerpo de vida media más prolongada (nirsevimab) en prematuros de entre 29 y 34 + 6/7 SG3, se efectuó este estudio en prematuros tardíos y neonatos a término.

Conclusiones

La llegada del anticuerpo monoclonal Nirsevimab, prevista para 1-2 años si la evaluación de las agencias reguladoras es positiva, constituiría un verdadero cambio de paradigma en el control de la infección por VRS. La posibilidad de emplearlo en todos o en un gran parte de los lactantes a término y pretérmino, no solo en grandes prematuros, podría conseguir disminuir notablemente los efectos que todos los años causa esta infección, reduciendo significativamente la presión sanitaria en atención primaria y hospitalaria. Su aplicación, idealmente, justo antes o durante la época epidémica de VRS, podría ser llevada a cabo en las plantas de maternidad, como se estuvo haciendo durante aproximadamente 25 años, hasta 2016, con la vacunación frente a la hepatitis B. Una de las dudas sería que hacer con los lactantes nacidos durante los meses siguientes a marzo, si inmunizarlos

a todos o no, y donde, si en maternidad o en atención primaria más cerca de la llegada de la época epidémica, en octubre, por ejemplo. Son aspectos pendientes que se deberá discutir y valorar adecuadamente con todos los actores implicados. El análisis económico deberá acompañar a toda esta toma de decisiones.

Para un siguiente momento quedará la posible llegada de vacunas frente a VRS, para su empleo en lactantes o durante el embarazo, que complementaría de alguna forma el uso de anticuerpos monoclonales, como el nirsevimab, en lactantes.

Con unas medidas u otras, probablemente varias estrategias complementarias, el objetivo final seguirá siendo el mismo: evitar al máximo la morbimortalidad de la infección por VRS en la infancia.

Bibliografía

- Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*.2017;390: 946-58.
- González de Dios J, Ochoa Sangrador C. La inmunización con palivizumab frente al virus respiratorio sincitial solo es coste-efectiva en prematuros con displasia broncopulmonar y en los meses de alto riesgo de la infección. *Evid Pediatr*.2010;6:81.
- Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med*.2020;383:415-25.
- Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasiou V, Cabañas F, Furuno K, et al. Safety of nirsevimab for RSV in infants with heart or lung disease or prematurity. *N Engl J Med*.2022;386(9):892-4.
- Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, Flanagan K, Martinon Torres F, Tsolia M, Zielen S. RSV prevention in all infants: which is the most preferable strategy? *Front Immunol*. 2022 Apr 28;13:880368.
- Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Boshva M, Madhi SA, et al; MELODY Study Group. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med*. 2022 Mar 3;386(9):837-846.
- Esposito S, Abu-Raya B, Bonanni P, Cahn-Sellem F, Flanagan KL, Martinon Torres F, et al. Co-administration of anti-viral monoclonal antibodies with routine pediatric vaccines and implications for nirsevimab use: a white paper. *Front Immunol*. 2021 Aug 11;12:708939.
- Murphy S. Nirsevimab reduces medically attended RSV-associated lower respiratory tract infection and hospitalisations in healthy pre-term infants. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2021 Feb 17;ed-pract-2020-321141.



TRIPLE PROTECCIÓN

ProTech

Máxima diversidad de compuestos inmunoprotectores siguiendo el modelo de la leche materna.

1 Osteopontina Láctea

Primera y única gama europea con Osteopontina Láctea¹⁻³ con eficacia demostrada sobre:

- **Maduración del sistema inmune.**
- **Reducción** en la prevalencia de **procesos infecciosos.**
- **Menor uso de fármacos.**

2 HMO³⁻⁵

Oligosacárido de la leche materna.

- **Efecto simbiótico y antimicrobiano.**
- **Estimulación del sistema inmunitario.**
- **Componente prebiótico de última generación.**

3 MFGM

Membrana del Glóbulo Graso Lácteo.

- Presente en las fórmulas infantiles Blemil desde el año 2012.
- **Otitis media:** reducción de la incidencia acumulada⁶.
- **Diarrea:** reducción de la prevalencia⁷.

Con grasa láctea. Sin aceite de palma.



Más información de la nueva fórmula ProTech en:
www.blemil.com/landings/formula-protect

BIBLIOGRAFÍA: 1. Demmelmair H, Prell C, Timby N, Lönnerdal B. Benefits of Lactoferrin, Osteopontin and Milk Fat Globule Membranes for Infants. *Nutrients*. 2017;9(8). 2. West CE, Kvistgaard AS, Pearson JM, Donovan SM, Peng YM, Lönnerdal B. Effects of osteopontin-enriched formula on lymphocyte subsets in the first 6 months of life: a randomized controlled trial. *Pediatric research*. 2017;82(1): 63. 3. Lönnerdal B, wKvistgaard AS, Pearson JM, Donovan SM, Peng YM. (2016). Growth, nutrition, and cytokine response of breast-fed infants and infants fed formula with added bovine osteopontin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(4): 650-7. 4. Emey RM, Malone VT, Skelding MB, Marcon AA, Klemm-Leyer KM, O'Ryan ML, Ruiz-Palacios G, Hilly MD, Pickering LK, Prieto PA. Variability of human milk neutral oligosaccharides in a diverse population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(2):181-92. 5. Reverrri EJ, Devitt AA, Kajzer JA, Baggs GE, Borschel MW. Review of the Clinical Experiences of Feeding Infants Formula Containing the Human Milk Oligosaccharide 2-Fucosylactose. *Nutrients*. 2016;10(10):1346. 6. Timby N, et al. Infections in Infants Fed Formula Supplemented With Bovine Milk Fat Globule Membranes. *JPGN* 2015;60:384-9. 7. Zavaleta N, Kvistgaard AS, Graverholt G, Respiro G, Gujja H, Valencia N, Lönnerdal B. Efficacy of an MFGM-enriched complementary food in diarrhea, anemia, and micronutrient status in infants. *JPGN* 2011;53:561-8.



AVISO IMPORTANTE:
La leche materna es el mejor alimento para el lactante.
Información destinada al profesional de la salud.

Blemil[®]
SIEMPRE MÁS
www.blemil.com