

Cambios en la epidemiología de la infección por virus respiratorio sincitial con la pandemia, e impacto de la campaña de inmunización pasiva con nirsevimab en 2023-24 en Castellón. Resultados preliminares

Juan Carlos Gascó-Laborda¹, Lledó Lluch-Bacas¹, Óscar Pérez-Olaso², Iris Gómez-Alfaro³, Esther Silvestre-Silvestre¹, Aurora Blasco-Mollá³, Marina Parra-Civera², Viorica Rusen¹, Noemí Meseguer-Ferrer¹, Juan B. Bellido-Blasco^{1,4,5}

¹Sección de Epidemiología. Centro de Salud Pública de Castellón. Generalitat Valenciana. ²Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Universitario La Plana (Vila-real). ³Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario de Castellón. ⁴CIBER-ESP, grupo 41. ⁵Universitat Jaume I (UJI). Castellón.

Resumen

Fundamentos: Con la pandemia de COVID-19, la infección por virus respiratorio sincitial (VRS) ha experimentado cambios epidemiológicos sustanciales. Además, la inmunización pasiva con nirsevimab iniciada en octubre de 2023 es otro factor para tener en cuenta. En este estudio preliminar se analiza el impacto de la pandemia y del programa de inmunización con ese fármaco.

Material y método: Se describe la serie temporal de infección por VRS desde 2017 a 28 de enero de 2024, según la edad y la hospitalización. Se compara la incidencia de VRS en la temporada 2023-24 con la 2022-23 en menores de 5 años.

Resultados: Los resultados muestran una ausencia de casos en la fase aguda de la pandemia, seguido de un incremento sustancial de los mismos, en especial de los mayores de 65 años. En 2022-23 el número de casos en mayores de 80 años se cuadruplicó, respecto a la prepandemia. En la temporada 2023-24 ha habido una notable disminución de la incidencia global respecto a la temporada 2022-23; en menores de un año disminuyó un 71%, y en los hospitalizados menores de 6 meses un 89%.

Conclusiones: La edad es un elemento clave en la evolución de la epidemiología de VRS en el periodo estudiado. En los dos primeros años de la pandemia se ha observado un importante declive de la infección por VRS, para aumentar en 2022-23 y disminuir nuevamente en 2023-24. Esta disminución ha sido más acusada en menores de 6 meses, población diana de la inmunización con nirsevimab.

Palabras clave:

Virus respiratorio sincitial.
Incidencia. Nirsevimab. Niños.
Pandemia COVID-19.

Changes in the epidemiology of respiratory syncytial virus infection with the pandemic, and impact of the passive immunization campaign with nirsevimab in 2023-24 in Castellón. Preliminary results

Summary

Background: With the COVID-19 pandemic, respiratory syncytial virus (RSV) infection has experienced substantial epidemiological changes. In addition, passive immunization with nirsevimab started in October 2023 is another factor to take into account. This preliminary study analyzes the impact of the pandemic and the immunization program with this drug.

Material and method: The time series of RSV infection is described from 2017 to January 28, 2024, according to age and hospitalization. The incidence of RSV in the 2023-24 season is compared with the 2022-23 season in children under 5 years of age.

Results: The results show an absence of cases in the acute phase of the pandemic, followed by a substantial increase in them, especially in those over 65 years of age. In 2022-23 the number of cases in people over 80 years of age quadrupled, compared to the pre-pandemic. In the 2023-24 season there has been a notable decrease in the global incidence compared to the 2022-23 season; in children under one year of age it decreased by 71%, and in hospitalized children under 6 months of age it decreased by 89%.

Conclusions: Age is a key element in the evolution of RSV epidemiology in the period studied. In the first two years of the pandemic, a significant decline in RSV infection has been observed, increasing in 2022-23 and decreasing again in 2023-24. This decrease has been more pronounced in children under 6 months of age, the target population for immunization with nirsevimab.

Key words:

Respiratory syncytial virus.
Incidence. Nirsevimab. Children.
Pandemic COVID-19.

Correspondencia: Juan B. Bellido-Blasco
E-mail: bellido_jua@gva.es

Introducción

El virus respiratorio sincitial (VRS) es una conocida causa de infecciones estacionales de vías respiratorias bajas en niños pequeños, que con frecuencia conduce a su hospitalización¹. Durante la pandemia de COVID-19, la infección por VRS, como otras muchas, se vio afectada por implantación de medidas no farmacológicas^{2,3}. Posteriormente, la mayor disponibilidad de pruebas diagnósticas y la introducción de nuevos fármacos preventivos, , entre otros factores, han contribuido a modificar la situación epidemiológica en lo que algunos han denominado una “nueva era”⁴.

El nirsevimab es un nuevo anticuerpo monoclonal de larga duración que ha probado su eficacia en ensayos clínicos^{5,6}, autorizado en Europa en 2022⁷. En nuestro país, la campaña de inmunización ha sido auspiciada por la Administración Sanitaria⁸ y la Sociedad Española de Infectología Pediátrica⁹. En la Comunidad Autónoma Valenciana el programa ha sido dirigido a menores de 6 meses y niños menores de 2 años con factores de riesgo al durante la temporada de VRS, iniciada el 1 de octubre de 2023. En el área del Centro de Salud Pública de Castellón la cobertura

estimada en la población diana, a partir de las dosis suministradas en fecha 16 de enero, era del 89% (datos del programa de inmunización local).

Este trabajo tiene por objetivo analizar el impacto que la pandemia y el programa de inmunización pasiva con nirsevimab pueda haber tenido en niños menores de 5 años.

Material y método

La población del estudio ha sido la cubierta por el Centro de Salud Pública de Castellón, según el Sistema de Información Poblacional (SIP): 454.889 habitantes en 2017 y 478.074 en 2022. En 2022, había 3.265 niños menores de 1 año y 15.487 entre 1 y 4 años. El periodo de estudio el comprendido entre la semana 20 de 2017 y la semana 4 de 2024 (datos disponibles en la fecha de este trabajo). Se han diferenciado siete temporadas o años epidemiológicos: semana 20 a semana 19 del año siguiente. Asimismo, se ha dividido este periodo de 7 temporadas en tres periodos: prepandémico, fase 1 aguda pandémica y fase 2 pandémica, según se muestra en la Tabla 1. Las variables consideradas han

Tabla 1. Distribución de casos VRS registrados según edad, hospitalización, temporada y periodos. La fase 2 de la pandemia son las dos últimas temporadas que se comparan en el periodo más reciente de la pandemia. Variación porcentual de casos entre 2023-24 respecto a 2022-23 (incremento o decremento, según el signo).

Hospitalizados	Edad (años)	Temporada – periodos (1, 2 y 3)						Variación %** 2023-24 vs. 2022-23	
		Prepandemia			Pandemia Fase 1 aguda		Pandemia Fase 2		
		2017-18	2018-19	2019-20	2020-21	2021-22	2022-23	2023-24*	
No	< 1 año	16	6	18		13	43	18	-58%
	1 - 4	5	6	5		18	45	64	42%
	5 - 14	2	3	3		1	9	17	89%
	15 - 64	8	11	3		8	43	15	-65%
	65 - 79	2	4	1		1	37	20	-46%
	80+	3	1	4		1	45	29	-36%
	Total	36	31	34		42	222	163	-27%
Sí	< 1 año	120	149	98		79	132	32	-76%
	1 - 4	41	42	46		29	65	79	22%
	5 - 14	2	3	2		3	13	8	-38%
	15 - 64	11	16	7		3	28	10	-64%
	65 - 79	8	28	16		3	29	34	17%
	80+	14	42	25		1	74	52	-30%
	Total	196	280	194		118	341	215	-37%
Todos	< 1 año	136	155	116		92	175	50	-71%
	1 - 4	46	48	51		47	110	143	30%
	5 - 14	4	6	5		4	22	25	14%
	15 - 64	19	27	10		11	71	25	-65%
	65 - 79	10	32	17		4	66	54	-18%
	80+	17	43	29		2	119	81	-32%
	Total	232	311	228		160	563	378	-33%

*Hasta semana 4 de 2024 (28 de enero); **Variación porcentual: [(casos 2023-24/casos 2022-23)-1]x100.

sido: fecha de diagnóstico de laboratorio, edad y hospitalización. Diseño: En primer lugar, se ha realizado un análisis descriptivo de todo el periodo pre-pandémico y pandémico. En segundo lugar, se ha analizado el impacto de la campaña de inmunización pasiva con nirsevimab, centrado en la comparación de la temporada actual 2023-24 (casi completada) con la anterior 2022-23, especialmente en los grupos de edad menor de 5 años. Para la primera parte, se ha realizado un análisis gráfico descriptivo y se ha utilizado el test de Chi², con los programas SPSS y Excel. Para la segunda parte de estudio, se ha estimado la variación de la incidencia de 2023-24 vs 2022-23. En los menores de 5 años, se ha calculado esta reducción a partir de las tasas de incidencia y el intervalo de confianza al 95% de la razón de tasas, con los datos demográficos disponibles, de 2022, usando la hoja de cálculo Epi_Tools, de la Universidad de Boston (*Epidemiology/Biostatistics Tools*, Wayne W. LaMorte).

El diagnóstico de laboratorio se realizó en los laboratorios de Microbiología del Sistema Público de Salud del área, mediante pruebas moleculares de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestra respiratoria, y ocasionalmente test de antígeno.

Para este estudio se cuenta con la autorización del Comité de Ética e Investigación en Medicamentos del Hospital General Universitario de Castellón.

Resultados

Prepandemia vs pandemia. A lo largo del periodo se han diagnosticado 1872 casos, de los cuales 1.162 (62%) eran menores de 5 años. El perfil temporal ofrece un panorama muy peculiar de las 7 temporadas que abarca este estudio y que se reflejan en la Figura 1A. En ella destaca el silencio epidémico de la fase aguda de la pandemia (2020-21 con cero casos), y un repunte muy acusado en las dos ondas de la fase 2 pandémica. En la temporada actual, 2023-24, el inicio es algo retrasado respecto a la anterior, pero el perfil similar, aunque de menor intensidad (Figura 1B).

La estructura de edad en las temporadas previas a la pandemia no sufrió apenas cambios, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,139$). Sin embargo, cambió de forma notoria con la pandemia, tal como se observa en la Tabla 1. En la pre-pandemia el 12% (89/771) de los casos tenían 80 o más años, vs el 21% (200/941) en la fase 2 de la pandemia (valor $p < 0,001$). En este grupo de edad, el promedio de casos en las tres temporadas pre-pandémicas fue de 30 casos anuales, en 2022-3 se cuadruplicó (119 casos).

Temporada 2023-24 vs 2023-22. En el análisis de las dos temporadas de la fase 2 de la pandemia, se ha observado un descenso global de casos en 2023-24 y un cambio significativo

en su estructura de edad ($p < 0,001$). Los datos se muestran en la Tabla 1. Este descenso se observó en todas las edades, excepto en 1-14 años. En cuanto a los menores de 5 años, la incidencia difiere dentro de este grupo de edad cuando lo desglosamos en subgrupos. En los menores de 1 año la incidencia ha disminuido un 71% (IC 61%-79%; $p < 0,001$); por el contrario, en los de 1-4 años ha aumentado un 30% (IC 1%-66%; $p = 0,039$). En hospitalizados <1 año la reducción ha sido de un 76% (IC 64%-84%; $p < 0,001$). La disminución del porcentaje de casos ha sido aún más acusada en los menores de 6 meses hospitalizados, tal como se muestra en la Figura 2, y ha sido todavía más patente en los menores de 6 meses y de 3 meses, según se aprecia en la Figura 3A. La reducción de casos hospitalizados en menores de 6 meses ha sido del 89% (de 104 casos a 11), mientras que en los niños de 6 a 23 meses fue solo de un 17% (de 77 a 58), y en los de 24 a 59 meses, por el contrario, se observó incremento del 83% (de 23 a 42 casos) (Figura 3B).

Discusión

La epidemiología infección por VRS en Castellón se ha visto afectada por la pandemia de COVID-19, tanto en el ritmo y perfil estacional como en la estructura de edad de los casos, hospitalizados o no. Hubo una drástica disminución de casos en la fase aguda de la pandemia, seguida de un repunte muy acusado en 2022-23, con cambios en la estructura de edad de los casos, y una disminución en 2023-24 más notoria en menores de 1 años hospitalizados. Las medidas no farmacológicas, el mayor uso de pruebas diagnósticas y, en el grupo de los más pequeños, la denominada "deuda inmunológica"^{10,11} (aquellos niños que no se infectaron en la fase aguda de la pandemia, al no haber creado anticuerpos, lo hicieron posteriormente), pueden explicar en parte este impacto^{2,12}.

En relación con el objetivo principal del estudio, se han observado cambios sustanciales en la incidencia de VRS en niños menores de 1 año durante la temporada actual (2023-24), muy específicamente en menores de 6 meses, población diana de la inmunización con nirsevimab. Diferencias más perceptibles entre los hospitalizados.

Este estudio tiene limitaciones. En primer lugar, respecto al periodo completo, desde 2017, cabe aducir que ha habido cambios demográficos y de uso de pruebas diagnósticas; ahora bien, esto no ha ocurrido, o en muy poca magnitud, en las dos últimas temporadas, con lo que la podemos aceptar su equiparabilidad en esos aspectos. En segundo lugar, los datos no cubren la temporada 2023-24 completa; no obstante, el pico de incidencia ya pasó, y el descenso es muy rápido (en la semana 5

Figura 1. Serie temporal de casos semanales confirmados de VRS desde semana 20 de 2017 hasta la semana 4 de 2024 inclusive. En el centro el silencio epidémico correspondiente a la fase aguda de la pandemia de COVID-19.

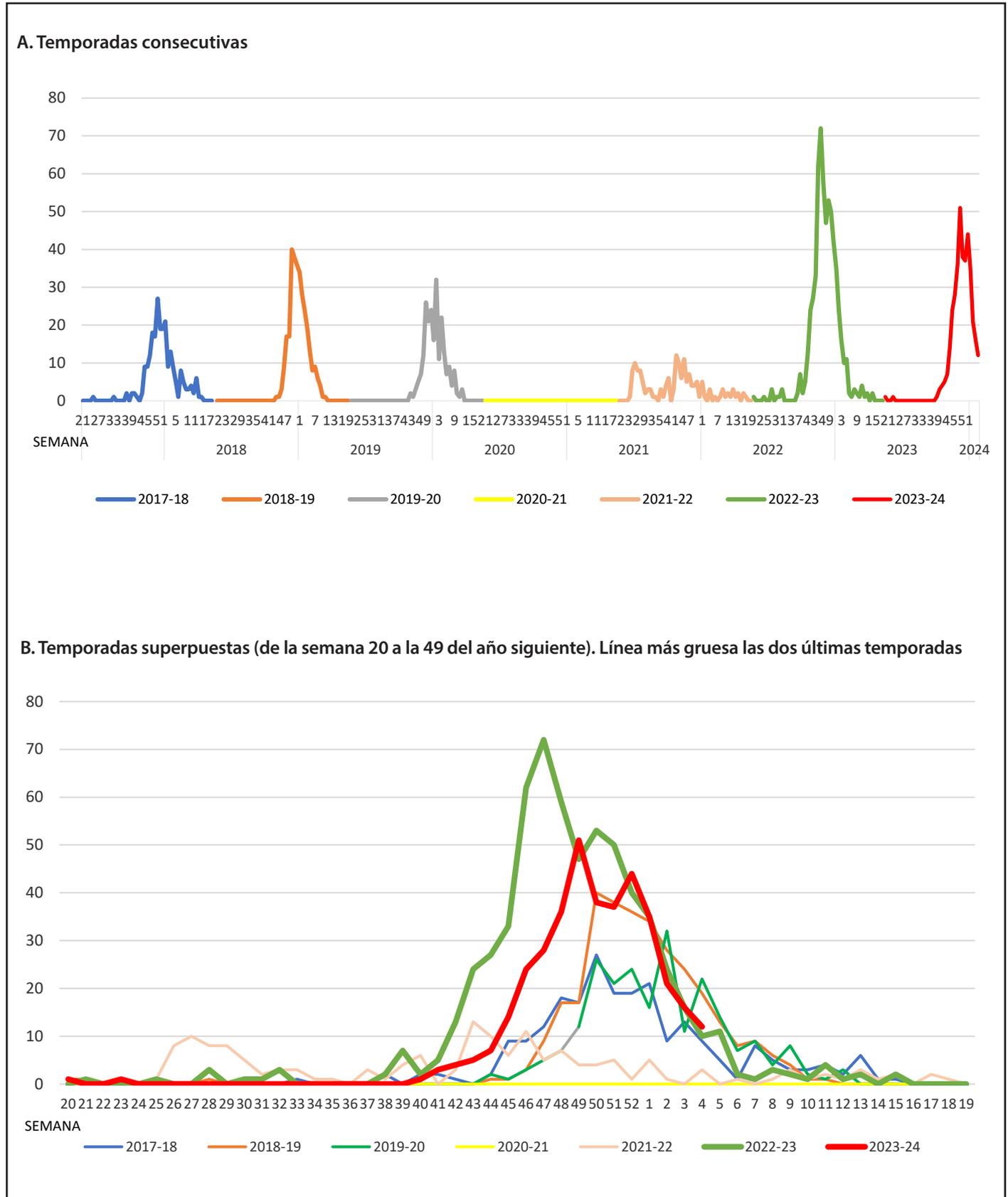
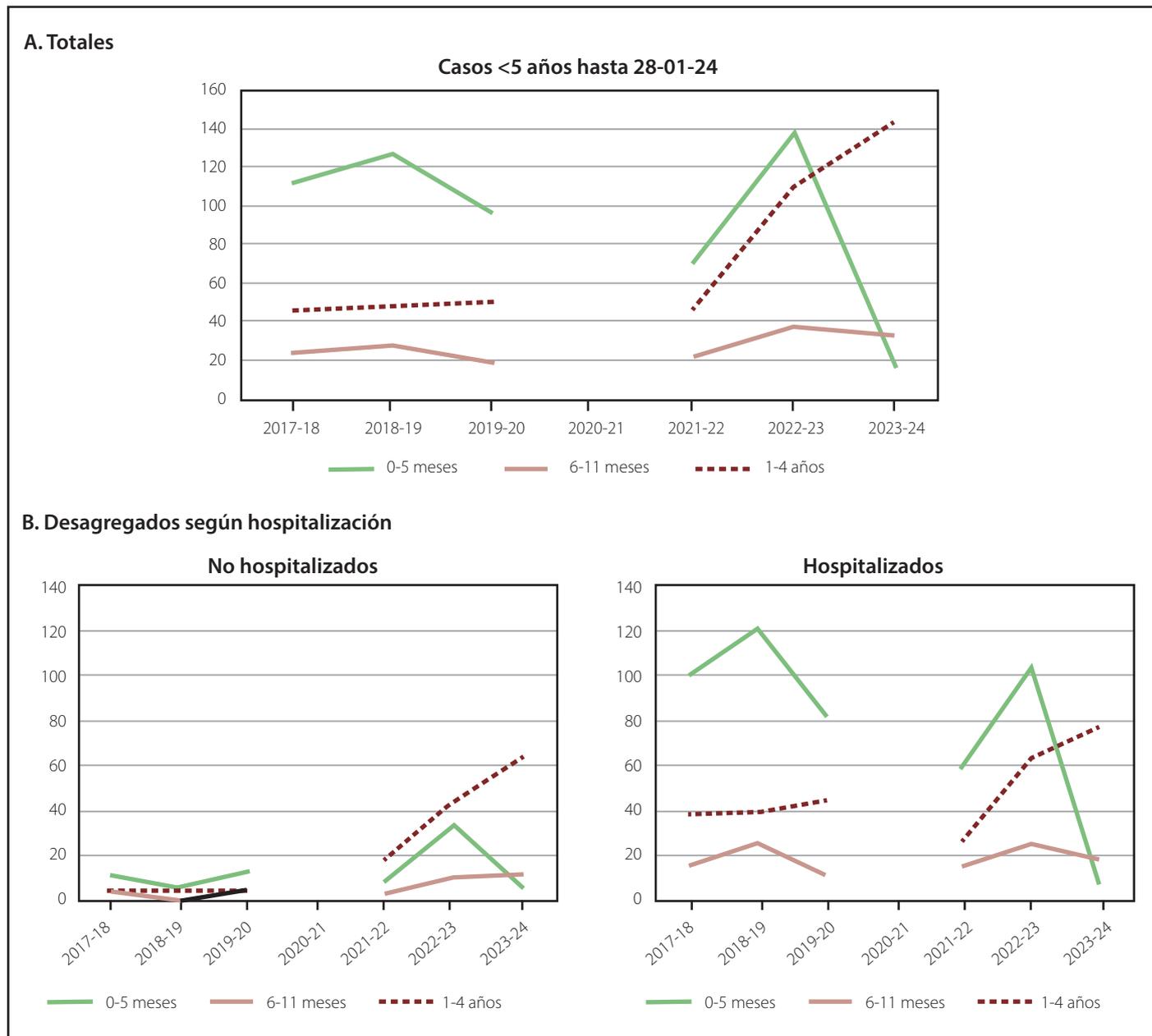


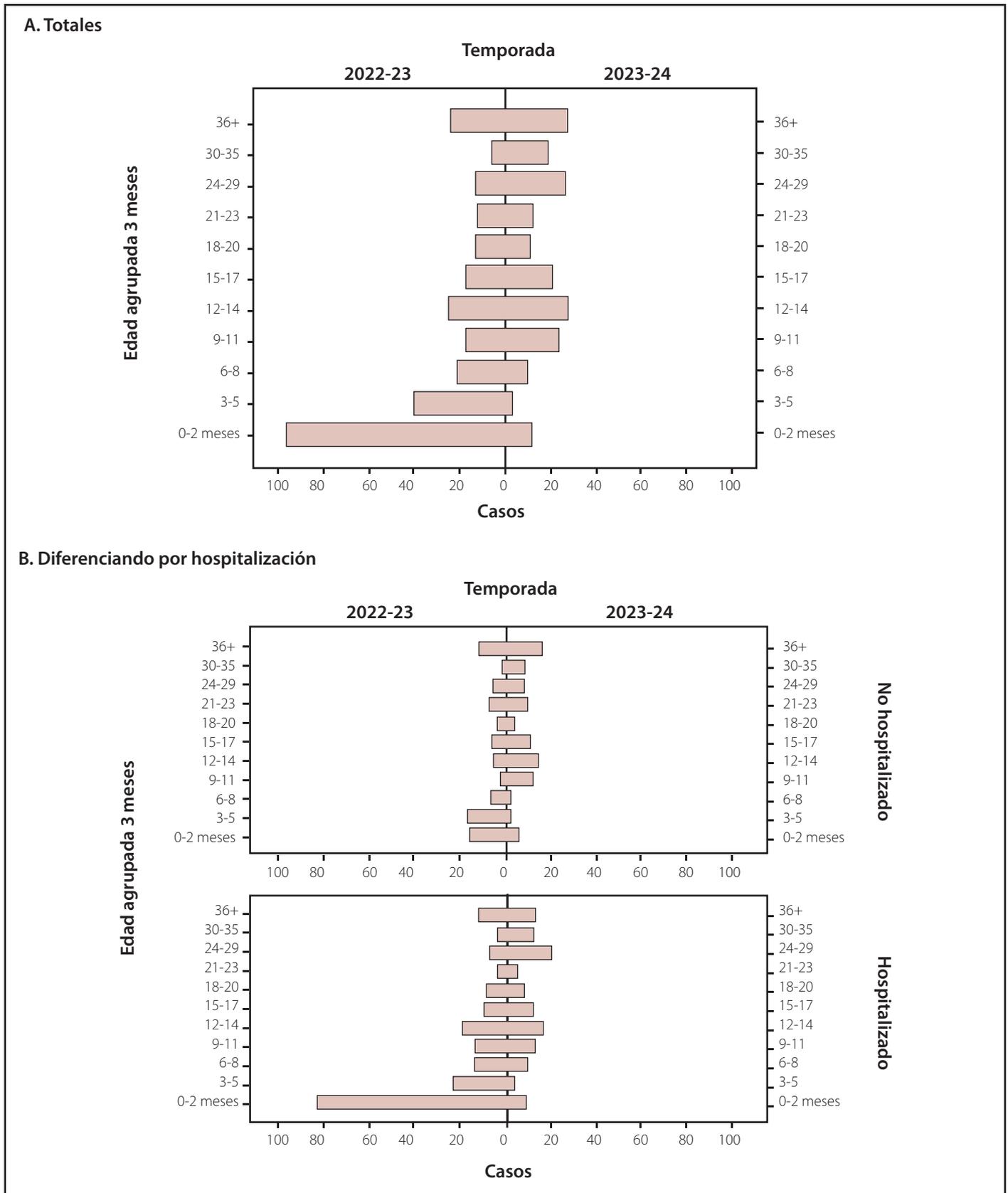
Figura 2. Casos en menores de 5 años por temporada hasta la semana 4 de 2024 (28-01-2024). Casos totales y desagregados según hospitalización.



de 2024, solo ha habido 6 casos). En tercer lugar, no disponemos de información sobre duración de la estancia hospitalaria o ingreso en cuidados intensivos; la hospitalización ha sido nuestro indicador de gravedad, aun sabiendo que ésta también se decide por razones de precaución en niños más vulnerables para atender una posible evolución tórpida de la infección. Finalmente, los resultados han sido obtenidos a partir de datos agregados, sin información individualizada de inmunización en los niños, con las limitaciones que ello conlleva.

Con todo, la campaña de inmunización pasiva fue iniciada el 1 de octubre de 2023 y dirigida primordialmente a los nacidos desde 1 de abril de ese año, precisamente los que conforman el estrato de edad con mayor reducción de la incidencia, sobre todo en hospitalizaciones. Estos resultados están en consonancia con dos estudios publicados recientemente^{13,14}. La reducción de casos hospitalizados en menores de 6 meses, cercana al 90%, es mayor que en cualquier otro estrato de edad. Es cierto que estas cifras pueden sobreestimar las reales, que se obtendrán al finalizar la

Figura 3. Casos en menores de 5 años, en grupos de tres meses. Distribución por edades en la temporada 2022-23 y la 2023-24 hasta la semana 4 inclusive (28-01-2024). Casos totales y desagregados según hospitalización.



temporada, dentro de muy poco. Ahora bien, son de la suficiente magnitud como para suponer que reflejan un descenso real y específico según la edad.

En suma, los resultados apoyan que nos encontramos ante cambios sustanciales en la epidemiología del VRS. Asimismo, avalan el impacto beneficioso de la campaña de inmunización pasiva con nirsevimab en nuestra zona. La efectividad del nirsevimab deberá constatarse mediante estudios con información individualizada de los niños¹⁴.

Agradecimientos

al personal de los laboratorios de microbiología e informática que hacen posible la disponibilidad de datos en la RedMIVA. Al Comité de Redacción de la revista, cuyas sugerencias han contribuido a la mejora del texto final.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, *et al*. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022;399(10340):2047-64.
2. Varela FH, Scotta MC, Polese-Bonato M, Sartor ITS, Ferreira CF, Fernandes IR, *et al*. Absence of detection of RSV and influenza during the COVID-19 pandemic in a Brazilian cohort: Likely role of lower transmission in the community. *J Glob Health*. 2021;11:05007.
3. Chow EJ, Uyeki TM, Chu HY. The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 17 de octubre de 2022 [citado 8 de enero de 2024]; Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41579-022-00807-9>
4. Ruiz-Galiana J, Cantón R, De Lucas Ramos P, García-Botella A, García-Lledó A, Hernández-Sampelayo T, *et al*. Respiratory syncytial virus: A new era. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 11 de enero de 2024 [citado 7 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://seq.es/abstract/rev-esp-quimioter-2024-january-11-4/>
5. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, *et al*. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med*. 2023;389(26):2425-35.
6. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, *et al*. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022;386(9):837-46.
7. European Medicines Agency (EMA). Beyfortus (nirsevimab) An overview of Beyfortus and why it is authorised in the EU [Internet]. [Citado 8 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/beyfortus-epar-medicine-overview_en.pdf
8. Ministerio de Sanidad, España. Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024 [Internet]. [Citado 7 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Nirsevimab.pdf>
9. Francisco L, Cruz-Cañete M, Pérez C, Couceiro JA, Otheo E, Launes C, *et al*. Nirsevimab para la prevención de la enfermedad por virus respiratorio sincitial en niños. Posicionamiento de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. *An Pediatr*. 2023;99(4):257-63.
10. Billard MN, Bont LJ. Quantifying the RSV immunity debt following COVID-19: a public health matter. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(1):3-5.
11. Rubin R. From "Immunity Debt" to "Immunity Theft"—How COVID-19 Might Be Tied to Recent Respiratory Disease Surges. *JAMA*. 2024;331(5):378.
12. Maison N, Peck A, Illi S, Meyer-Buehn M, von Mutius E, Hübner J, *et al*. The rising of old foes: impact of lockdown periods on "non-SARS-CoV-2" viral respiratory and gastrointestinal infections. *Infection*. 2022;50(2):519-24.
13. 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. *Eurosurveillance* [Internet]. 25 de enero de 2024 [citado 7 de febrero de 2024];29(4). Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.4.2400033>
14. López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Mira-Iglesias A, López-Labrador FX, Mengual-Chuliá B, Fernández-García C, *et al*. Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024. *Eurosurveillance* [Internet]. 8 de febrero de 2024 [citado 20 de febrero de 2024];29(6). Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.6.2400046>