

TÍTULO: IMPACTO DE NIRSEVIMAB EN LOS PACIENTES CON BRONQUIOLITIS GRAVE INGRESADOS EN UCIP (NIRSECIP)

1. INTRODUCCIÓN. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la principal causa de infección respiratoria de vías bajas y de hospitalización en lactantes, lo que motiva epidemias anuales predecibles en todo el mundo. A nivel mundial, es la segunda causa de muerte en menores de un año. Además, es la causa de ingreso más frecuente en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIPs) por insuficiencia respiratoria en menores de dos años (1). Junto a este hecho, la necesidad de ventilación mecánica en los pacientes ingresados en UCIP por bronquiolitis oscila entre el 20 y el 37%, según las diferentes series publicadas más recientes (2-5). En los últimos dos años, probablemente por influencia de la pandemia por SARS-CoV2, hemos asistido a cambios epidemiológicos de la epidemia anual de bronquiolitis por VRS, hecho que ha afectado también a la hospitalización de los pacientes y en la gravedad de estos, habiéndose registrado una mayor tasa de ingreso en UCIP en el grupo de 0-4 años se observa un mayor porcentaje de ingreso en UCI en la temporada 2022-2023 que en la temporada previa (6).

Durante muchos años se han estado investigando diferentes fármacos para el tratamiento, con pobres resultados, y prevención de la infección por VRS. Palivizumab es un anticuerpo monoclonal que se utiliza para la prevención de las infecciones de vías respiratorias inferiores causadas por VRS en población pediátrica con elevado de desarrollar enfermedad grave. Su vida media es menor de un mes, por lo que es necesario administrarlo mensualmente durante la temporada de VRS, generalmente 5 dosis (7).

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal humanizado de clase IgG1κ dirigido contra el sitio antigénico Ø de la proteína F del VRS en su conformación prefusión (PreF) siendo su mecanismo de actuación mediante el bloqueo de la entrada viral (8). Es el sitio antigénico con mayor potencia de neutralización, teniendo hasta 100 veces más afinidad in vitro que el palivizumab. Este fármaco ha mostrado ser capaz de neutralizar tanto al VRS-A como al VRS-B y tener mayor capacidad neutralizante in vitro que palivizumab siendo 50 veces más potente. Tiene una vida media extendida por la modificación en la región Fc con una triple sustitución de aminoácidos (YTE). Su semivida de eliminación es de 69 días (9). Según los datos clínicos y farmacocinéticos, la duración de la protección proporcionada por una única dosis de nirsevimab es de al menos 5 meses (10).

Existen estudios preliminares que muestran una reducción en las consultas médicas a causa de bronquiolitis en prematuros tardíos y recién nacidos a término desde el momento de la administración y con cobertura de cinco meses (11-13).

En España se está iniciando la inmunoprofilaxis con nirsevimab desde finales de septiembre del presente año 2023, por lo que se han puesto en marcha estudios y registros para evaluar la eficacia y efectividad de esta estrategia de prevención. Las recomendaciones recogidas en el documento oficial del Ministerio de Sanidad incluyen:

- Población infantil con alto riesgo de enfermedad grave por VRS, entre los que se incluyen: (a) prematuros con una edad gestacional <35 semanas (administración de una sola dosis antes de cumplir 12 meses de edad); (b) pacientes con cardiopatías congénitas con afectación hemodinámica significativa cianosantes o no cianosantes, (c) pacientes con displasia broncopulmonar y (d) pacientes con otras patologías de base que suponen un gran riesgo para padecer bronquiolitis grave por VRS. En los pacientes con condiciones de riesgo b, c y d, se administrará Nirsevimab antes de cada temporada de VRS antes de cumplir los 24 meses de edad en el momento de recibir la inmunización.
- Menores de 6 meses Se recomienda para la temporada 2023-2024, la administración de nirsevimab a los menores de 6 meses nacidos a partir del 1 abril de 2023 y hasta el 31 de marzo de 2024. Se priorizará la inmunización de los nacidos durante la temporada y los nacidos previamente se inmunizarán lo antes posible (mes de octubre).

Sin embargo, no disponemos de datos acerca del impacto, no solo en términos cuantitativos sino en cuanto a una posible reducción de la gravedad de los pacientes que ingresan en el hospital y en las UCIPs.

Dada la innovación de esta estrategia preventiva de niños menores de 6 meses y su potencial repercusión en los recursos sanitarios empleados, vemos altamente prioritario y relevante realizar un registro prospectivo de los casos que ingresen durante la temporada 2023-2024 para evaluar la efectividad en términos de reducción de la gravedad y necesidad de ventilación mecánica.

Bibliografía

- (1) Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. N Engl J Med. 2016;374(1):62-72. Doi:10.1056/NEJMra1413456.
- (2) Flores-González JC, Valladares CM, Yun Castilla C, et al. Association of Fluid Overload With Clinical Outcomes in Critically Ill Children With Bronchiolitis: Bronquiolitis en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (BRUCIP) Study. Pediatr Crit Care Med. 2019;20(3):e130-e136. Doi:10.1097/PCC.0000000000001841
- (3) Guitart C, Alejandre C, Bobillo-Perez S, et al. Risk factors and incidence of invasive bacterial infection in severe bronchiolitis: the RICOIB prospective study. BMC Pediatr. 2022;22(1):140. Published 2022 Mar 17. Doi:10.1186/s12887-022-03206-4

- (4) Almadani A, Noël KC, Aljassim N, et al. Bronchiolitis Management and Unnecessary Antibiotic Use Across 3 Canadian PICUs. *Hosp Pediatr*. 2022;12(4):369-382. Doi:10.1542/hpeds.2021-006274
- (5) Guitart C, Alexandre C, Torrús I, et al. Impact of a modification of the clinical practice guide of the American Academy of Pediatrics in the management of severe acute bronchiolitis in a pediatric intensive care unit. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021;45(5):289-297. Doi:10.1016/j.medine.2019.10.008
- (6) Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Metodología en SiVIRA, 2022-23. Sistemas y fuentes de información. [consultado 8 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/Protocolos/Metodolog%C3%ADaSiVIRA,sistemas>y fuentes de informaci%C3%B3n.Temporada 2022-23.pdf>
- (7) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Synagis® (palivizumab). [consultado 21 de marzo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/199117004/FT_199117004.pdf
- (8) Graham BS. Vaccine development for respiratory syncytial virus. *Curr Opin Virol*. 2017;23:107-12.
- (9) Domachowske JB, Khan AA, Esser MT, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of MEDI8897, an extended half-life single-dose respiratory syncytial virus prefusion F- targeting monoclonal antibody administered as a single dose to healthy preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(9):886-92.
- (10) Griffin MP, Yuan Y, Takas T, et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med*. 2020;383(5):415-25.
- (11) Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva 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;386(9):837-846. doi: 10.1056/NEJMoa2110275. PMID: 35235726.
- (12) 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(5):415-425. doi: 10.1056/NEJMoa1913556. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020 Aug 13;383(7):698. PMID: 32726528.
- (13) Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Dagan R, Hammitt LL, Llapur CJ, Novoa JM, Saez Llorens X, Grenham A, Kelly EJ, Mankad VS, Shroff M, Takas T, Leach A, Villafana T; MELODY Study Group. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2023 Apr 20;388(16):1533-1534. doi: 10.1056/NEJMc2214773. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37018470.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Influye la inmunoprofilaxis pasiva con nirsevimab en la gravedad de los pacientes con bronquiolitis que ingresan en UCIP?

3. HIPÓTESIS

La inmunoprofilaxis con nirsevimab produce una disminución en la gravedad de los pacientes que ingresan en UCIP por bronquiolitis.

4. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL: Comparar las características y evolución respiratoria entre los niños inmunizados y no inmunizados con nirsevimab afectados de bronquiolitis que precisan ingreso en UCIP en España.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar si existen diferencias en la necesidad y duración de ventilación mecánica invasiva (VMI) en los pacientes con bronquiolitis que precisen ingreso en UCIP según si han recibido o no nirsevimab.
2. Determinar si existen diferencias en la estancia en UCIP, desarrollo de complicaciones y estancia hospitalaria entre los pacientes con bronquiolitis ingresados en UCIP según si han recibido o no nirsevimab.
3. Describir y comparar las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con bronquiolitis grave que ingresan en UCIP según si han recibido o no nirsevimab.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1.- Ámbito del estudio: Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) españolas.

5.2.- Población de estudio: pacientes con bronquiolitis que precisen ingreso en UCIP desde el 1 de octubre de 2023 hasta el 1 de octubre de 2024.

Criterios de selección:

- Necesidad de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.
- No necesidad previa de ventilación mecánica no invasiva.

5.3.- Determinación del tamaño muestral

Calculado para dar respuesta al objetivo número 1. Basándonos en datos publicados en la literatura médica y reflejados en la bibliografía del presente estudio, el porcentaje de bronquiolitis que precisaron ventilación mecánica se encuentra entre el 20 y 37%. Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta inferior a 0.2 en un contraste bilateral, para detectar una diferencia en el uso de ventilación mecánica invasiva del 10%, se necesitan 325 sujetos en el grupo de pacientes inmunizados y 325 sujetos en el grupo de pacientes no inmunizados. Se ha estimado una tasa de pérdidas del 10%.

5.4.- Diseño del estudio:

- Tipo de estudio: Estudio de cohortes prospectivo multicéntrico.

5.5.- Variables del estudio

Variables dependientes:

- Ventilación mecánica invasiva: Necesidad de VMI durante el ingreso en UCIP. Cualitativa dicotómica (sí/no).
- Ventilación mecánica no invasiva (VMNI): Necesidad de VMNI durante el ingreso en UCIP.
- Duración de la VMI: Cuantitativa continua (días).
- Duración de la VMNI: Cuantitativa continua (días).
- Mortalidad en UCIP: Cualitativa dicotómica (sí/no).
- Estancia en UCIP: Cuantitativa continua (días).
- Estancia hospitalaria: Cuantitativa continua (días).

Variables independientes:

- Inmunoprofilaxis con nirsevimab: Cualitativa dicotómica (sí/no).
- Fecha de administración de nirsevimab: Cualitativa tipo fecha (dd/mm/aaaa).
- Fecha de ingreso hospitalario: Cualitativa tipo fecha (dd/mm/aaaa).
- Fecha de ingreso en UCIP: Cualitativa tipo fecha (dd/mm/aaaa).
- Días de ingreso en UCIP hasta la intubación: Cuantitativa continua (días).
- Edad: Cuantitativa continua (meses).
- Peso: Cuantitativa continua (kg).
- Sexo: Cualitativa dicotómica (hombre/mujer).
- Prematuridad: Cualitativa dicotómica (sí/no).
- Edad gestacional: Cuantitativa continua (semanas de edad gestacional).
- Hermanos <14 años: Cualitativa dicotómica (sí/no).
- Padres/representantes legales fumadores (sí/no).
- Displasia broncopulmonar: (sí/no).
- Otros factores de riesgo de bronquiolitis grave (Cardiopatía, inmunosupresión, malformaciones, cromosomopatías, errores congénitos del metabolismo, enfermedades neuromusculares, patología respiratoria previa): Cualitativa dicotómica (sí/no).
- Escala SJD (Score de bronquiolitis de Sant Joan de Déu): Cuantitativa discreta (valor absoluto).
- VRS: Cualitativa dicotómica (sí/no)
- Etiología: Cualitativa de varias categorías (VRS, influenza, parainfluenza, SARS CoV2, coronavirus clásico, etc.)
- pH capilar al ingreso en UCIP: Cuantitativa continua (valor absoluto).
- pCO₂ capilar al ingreso en UCIP: Cuantitativa continua (mmHg).
- SpO₂ al ingreso en UCIP: Cuantitativa continua (%).
- S/F al ingreso en UCIP: Cuantitativa continua (valor absoluto).

- Tipo de soporte respiratorio (máximo) en primeras 24 horas del ingreso: Cualitativa de varias categorías (oxigenoterapia convencional, oxigenoterapia de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica invasiva, VAFO).
- pH capilar previo a intubación: Cuantitativa continua (valor absoluto).
- pCO₂ capilar previo a intubación: Cuantitativa continua (mmHg).
- SpO₂ al previo a intubación: Cuantitativa continua (%).
- S/F previo a intubación: Cuantitativa continua (valor absoluto).
- PRISM-III al ingreso en UCIP: Cuantitativa continua.
- Necesidad de antibióticos: Cualitativa dicotómica (sí/no).

5.6.- Reclutamiento y recogida de datos.

Se ofrecerá la participación en este proyecto a través de los grupos de trabajo de Enfermedades Infecciosas y Grupo Respiratorio de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP). Los pacientes serán reclutados en la UCIP por orden sucesivo de ingreso. Se informará a la familia y se entregará copia del consentimiento informado, donde figurará un teléfono de contacto para posibles dudas acerca del estudio. A cada paciente se le asignará un código para evitar la identificación con fines diferentes a los de este estudio y se registrarán los valores de las variables estudiadas en la base de datos RedCap, diseñada previamente con este propósito.

Medios informáticos: para la elaboración de este proyecto se utilizará un ordenador MacBook Air con el sistema operativo macOS Sierra. Para el tratamiento del texto y de los datos se utilizarán los programas correspondientes del software Office 365®. Para la recogida de datos se construirá una base de datos en Microsoft Excel 2016®, protegida con clave para evitar la consulta por personas ajenas al presente proyecto.

El análisis estadístico se realizará con el programa estadístico R y el paquete R-Commander.

5.7.- Análisis estadístico de los datos

Se realizará un análisis descriptivo de las variables con estimación puntual e intervalo de confianza para el 95% de seguridad, tratándose las variables continuas como medias, desviación estándar, valores máximo y mínimo. Cuando las variables analizadas tengan desviaciones elevadas, se incluirá el cálculo de otras medidas de tendencia central como medianas o modas. Las variables categóricas se presentarán en frecuencias y porcentajes.

El análisis en función de cada uno de los objetivos se describe a continuación:

- Para contestar al objetivo general y específico N.º 1 se realizará análisis bivalente mediante tabla de contingencia y test de la chi-cuadrado utilizando como variable dependiente la necesidad de VMI así como regresión lineal con la variable dependiente “duración de la VMI”.
- Para contestar al objetivo específico N.º 2 se realizará, de forma análoga al objetivo específico N.º 1, análisis bivalente mediante test de la chi-cuadrado y regresión lineal simple según el tipo de variable dependiente que se trate.
- Se construirá un modelo de regresión logística multivariante con un modelo de pasos hacia atrás en el que se incluirán aquellas variables independientes que hayan alcanzado

significación estadística ($p < 0,1$) en el análisis previo bivalente y aquellas que, según la literatura médica, se encuentren relacionadas con la variable dependiente principal (necesidad de VMI).

- Para contestar al objetivo específico N.º 3, comenzaremos realizando un análisis descriptivo en función de la administración previa de nirsevimab (sí/no). Para analizar la asociación de la vacunación con variables sociodemográficas y clínicas de tipo cualitativo se usará tablas de contingencia y el test de la chi-cuadrado. En el caso de variables cuantitativas se comenzará analizando si la variable se distribuye de forma normal en cada uno de los grupos (inmunoprofilaxis sí/no), en caso afirmativo se recurrirá a la aplicación de test paramétricos (t-student), en caso contrario se aplicarán test no paramétricos (U de Mann-Whitney).

Los contrastes de hipótesis se realizarán nivel de confianza del 95% considerándose, pues, los valores de p inferiores a 0.05 como estadísticamente significativos.

6. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

La participación en el proyecto es voluntaria y la solicitud de participación es realizada como una propuesta de investigación de salud, independiente del proceso asistencial convencional del sistema sanitario. A los participantes, o en su caso a los padres o tutores legales, se les informa por escrito de la naturaleza de la investigación y del uso que se va a hacer de la información que se obtenga. Además de la información verbal a los participantes, se les entregará un consentimiento informado por escrito. El proyecto será evaluado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario Carlos Haya de Málaga.

Para garantizar la confidencialidad de la información, todos los datos recogidos en este proyecto serán registrados de forma anónima, siguiendo estrictamente las leyes y normas de protección de datos en vigor (Ley 41/2002 de 14 de noviembre; Ley 15/1999 de 15 de diciembre). Con el fin de proteger la confidencialidad de la información personal de los participantes se han tomado las siguientes medidas:

- Todos los datos que puedan identificar al participante se mantendrán separados del resto de la información recogida en los diferentes cuestionarios del estudio, así como de la historia clínica.
- Cada caso del estudio contará con un número de identificación que será el que figure en las bases de datos.
- El análisis de la información se hará siempre de forma agregada y nunca individual.
- Todos los investigadores implicados en el proyecto se comprometen a cumplir las normas necesarias para preservar la confidencialidad de la información facilitada por los participantes.
- Los datos personales se desvincularán permanentemente de los datos clínicos con el fin de proteger la identidad de los participantes.
- Todas las bases de datos del proyecto estarán protegidas electrónicamente con códigos que limiten el acceso únicamente a los investigadores del proyecto.

El investigador se compromete a realizar el estudio de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. El estudio se desarrollará de acuerdo con el protocolo y asegurará el cumplimiento de la Normas de Buena Práctica Clínica, tal como se describe en las Normas Tripartitas Armonizadas de la ICH para Buena Práctica Clínica 1996.

7. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recogida de datos.

Anexo 2. Hoja de información a los familiares y consentimiento informado.

Anexo 3. SSJD

Anexo 4. Definiciones

ANEXO 1

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

ID:

SIGLAS:

FECHA DE INGRESO EN UCIP:

FECHA DE INGRESO HOSPITALARIA:

EDAD:

PESO:

SEXO:

PROFILAXIS CON NIRSEVIMAB: Sí ☐, No ☐.

FECHA DE ADMINISTRACIÓN DE NIRSEVIMAB:

Prematuridad: Sí ☐, No ☐.

Edad gestacional: SEG.

Hermanos <14 años: Sí ☐, No ☐.

Padres/representantes legales fumadores Sí ☐, No ☐.

Displasia broncopulmonar: Sí ☐, No ☐.

Otros factores de riesgo para bronquiolitis grave (Cardiopatía, otras patologías respiratorias, malformaciones/cromosomopatía, enfermedad neuromuscular, errores congénitos del metabolismo): Sí ☐, No ☐.

Escala de bronquiolitis SJD al ingreso (anexo 3):

PRISM-III al ingreso: puntos

Etiología: VRS ☐

Influenza ☐

Parainfluenza ☐

SARS-CoV2 ☐

Coronavirus clásico ☐

Rinovirus/enterovirus ☐

Adenovirus ☐

Metapneumovirus ☐

Bocavirus ☐

Otros

pH capilar al ingreso en UCIP:

pCO₂ capilar al ingreso en UCIP: mmHg.

SpO₂ al ingreso en UCIP: %.

S/F al ingreso en UCIP:

Tipo de soporte respiratorio (máximo) en primeras 24 horas del ingreso:

Oxigenoterapia convencional ☐

Oxigenoterapia de alto flujo ☐

Ventilación no invasiva ☐

Ventilación mecánica invasiva ☐

VAFO ☐

pH capilar previo a intubación:

pCO₂ capilar previo a intubación:mmHg.

SpO₂ al previo a intubación:%.

S/F previo a intubación:

Ventilación mecánica invasiva: Sí ☐, No ☐.

Momento de la intubación:día de ingreso en UCIP.

Ventilación mecánica no invasiva: Sí ☐, No ☐.

Oxigenoterapia de alto flujo: Sí ☐, No ☐.

Oxigenoterapia convencional: Sí ☐, No ☐.

Duración de la VMI: días.

Duración de la VMNI:días.

Duración de oxigenoterapia de alto flujo: días.

Duración de oxigenoterapia convencional:días.

Necesidad de ATB durante estancia en UCIP: Sí ☐, No ☐.

Mortalidad en UCIP: Sí ☐, No ☐.

Estancia en UCIP:días.

Estancia hospitalaria:días.

ANEXO 2.

HOJA DE INFORMACIÓN A LOS FAMILIARES Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza:

Estimados familiares, las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos españolas estamos llevando a cabo un estudio sobre niños con bronquiolitis ingresados en dichas unidades con el objetivo de conocer el impacto de la vacunación con nirsevimab en la gravedad de los pacientes.

Con el presente trabajo se pretende estudiar si el hecho de estar vacunado tiene relación con la evolución del niño a lo largo de la estancia en UCIP.

Para llevar a cabo este estudio en su hijo sólo se requerirá el análisis de las características del ingreso, así como de posibles factores de riesgo, como los antecedentes personales, recogidos en la historia clínica digitalizada.

Para garantizar la confidencialidad de la información todos los datos recogidos en este proyecto serán registrados de forma anónima, siguiendo estrictamente las leyes y normas de protección de datos en vigor (Ley 41/2002 de 14 de noviembre; Ley 15/1999 de 15 de diciembre).

Es importante que comprenda el carácter voluntario de su participación, así como la posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación médico-enfermo ni se produzca perjuicio en su tratamiento.

Importancia:

La bronquiolitis es una infección respiratoria muy frecuente en los meses de otoño e invierno a nivel mundial y que afecta principalmente a menores de dos años. Es responsable de un gran número de ingresos hospitalarios y en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos anualmente. Debido a la reciente introducción de la prevención con nirsevimab en el calendario vacunal nacional y su potencial impacto en la epidemia anual y periódica de bronquiolitis desde la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos queremos analizar si su administración tiene repercusión sobre la evolución de nuestros pacientes. Es por ello que precisamos conocer si los pacientes que han recibido nirsevimab tienen menor necesidad de soporte respiratorio y menos complicaciones durante el ingreso.

Implicaciones para el paciente:

- La participación es totalmente voluntaria.
- El paciente o en su caso el responsable legal puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La donación/información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el paciente:

- El presente estudio no presenta riesgos adicionales para la salud del paciente puesto que las muestras serán extraídas coincidiendo con extracciones ordinarias necesarias durante el ingreso.
- El riesgo de pérdida de confidencialidad de los datos es mínimo, pues la recogida de información se llevará a cabo acorde a la legislación precedente y se garantiza la protección de datos de carácter personal en todo momento.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con nuestro personal de Cuidados Intensivos Pediátricos en el teléfono: o en el correo electrónico.....

CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

IMPACTO DE NIRSEVIMAB EN LOS PACIENTES CON BRONQUIOLITIS GRAVE INGRESADOS EN UCIP (NIRSECIP)

Yo (Nombre y apellidos):

..... ,
con DNI nº..... como representante legal de (nombre y apellidos del paciente)
.....,

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)
- He podido hacer preguntas sobre el estudio IMPACTO DE NIRSEVIMAB EN LOS PACIENTES CON BRONQUIOLITIS GRAVE INGRESADOS EN UCIP (NIRSECIP)
- He recibido suficiente información sobre el estudio IMPACTO DE NIRSEVIMAB EN LOS PACIENTES CON BRONQUIOLITIS GRAVE INGRESADOS EN UCIP (NIRSECIP) He hablado con el profesional sanitario informador:
- Comprendo que la participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que la donación/información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
- **Deseo** ser informado/a de los datos analíticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.

Sí No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado* IMPACTO DE NIRSEVIMAB EN LOS PACIENTES CON BRONQUIOLITIS GRAVE INGRESADOS EN UCIP (NIRSECIP).

Firma del paciente
(o representante legal en su caso)

Firma del profesional
sanitario informador

Nombre y apellidos:.....
Fecha:

Nombre y apellidos:
Fecha:

Anexo 3. Score del Hospital Sant Joan de Déu para valoración de la gravedad de la Bronquiolitis.

	0	1	2	3
Sibilancias	No	Inspiratorios	Inspiratorios, espiratorios	
Tiraje	No	Subcostal, intercostal inferior	Aleteo y supraclavicular	Intercostal superior y supraesternal
Entrada de aire	Normal	Regular, simétrica	Asimétrica	Muy disminuida
Saturación O₂				
Sin O₂	≥ 95%	91-94%	< 91%	
Con O₂	Sin O ₂	> 94 FiO ₂ < 40%	≤ 94 FiO ₂ > 40%	
FR < 3 meses	< 40 rpm	40-59 rpm	60-70 rpm	> 70 rpm
3-12 meses	< 30 rpm	30-49 rpm	50-60 rpm	> 60 rpm
12-24 meses	< 30 rpm	30-39 rpm	40-50 rpm	> 50 rpm
FC < 1 año	< 130 lpm	130-149 lpm	150-170 lpm	> 170 lpm
1-2 años	< 110 lpm	110-120 lpm	120-140 lpm	> 140 lpm

Tabla 9. Escala del Hospital Sant Joan de Déu. Leve < 5; moderada: 6-10; grave > 11-16

Urgencias pediátricas de atención primaria en coordinación con el Hospital Sant Joan de Déu

- (14) Balaguer M, Alexandre C, Vila D, Esteban E, Carrasco JL, Cambra FJ, Jordan I. Bronchiolitis Score of Sant Joan de Déu: BROSJOD Score, validation and usefulness. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(4):533-539. doi: 10.1002/ppul.23546. Epub 2016 Nov 7. PMID: 28328090.

Anexo 4. Definiciones

BRONQUIOLITIS: Primer episodio agudo de dificultad respiratoria con sibilancias, precedido por un cuadro catarral de vías altas (rinitis, tos, con/sin fiebre) que afecta a niños menores de 2 años, aunque preferentemente se da en el primer año de vida (15).

PREMATURIDAD: Edad gestacional al nacimiento <37 SEG.

DISPLASIA BRONCOPULMONAR: Se utilizarán la propuesta por el Grupo Español de Investigación en Displasia Broncopulmonar basada en la definición de consenso del NIH del 2001, que se refleja en la tabla 1 (16).

Tabla 1	Edad gestacional	
	<32 SEG	>32 SEG
Momento de valoración	36 semanas de edad postmenstrual o al alta, lo que suceda primero	>28 días pero <56 días de edad postnatal o momento del alta, lo que suceda primero
	Tratamiento con O₂ >21% durante >28 días¹	
DBP leve (grado I)	Respirando aire ambiente	
DBP moderada (grado II)	Necesidad de O ₂ <30% ²	
DBP grave (grado III)	Necesidad de O ₂ >30% y/o presión positiva: VM; CPAPn; gafas nasales de alto flujo (>2 lpm) ³	

¹Pacientes tratados con O₂>21% y/o presión positiva o alto flujo por patología respiratoria (ej. Apneas centrales o parálisis diafragmática) no se considera DBP a no ser que desarrollen enfermedad pulmonar parenquimatosa y muestren signos clínicos de distrés respiratorio. Se considera un día de tratamiento con O₂ >21% si lo recibe durante más de 12 horas al día.

²Se precisa test fisiológico confirmando la necesidad de oxígeno: Test de reducción de oxígeno. El diagnóstico de DBP moderada queda establecido si falla el test de reducción de oxígeno al no poder mantener una saturación ≥90% respirando aire ambiente.

³El tratamiento con O₂ >30% y/o presión positiva con cualquier sistema de ventilación no invasiva o gafas nasales con >2 lpm (independientemente de la FiO₂) sin el cual no se pueda mantener una saturación de oxígeno ≥90% a las 36 semanas de edad postmenstrual o 56 días de edad postnatal debe reflejar la terapia habitual del paciente en los días previos o posteriores a esa fecha, no un hecho puntual. En estos casos se considera DBP grave (grado III) y no es preciso realizar el test de reducción de oxígeno.

(15) McConnochie KM. Bronchiolitis. What's in the name? Am J Dis Child 1983; 137:11-13.

(16) Protocolos de la Sociedad Española de Neonatología 2023. Accesible en: <https://www.seneo.es/index.php/publicaciones/protocolos-de-la-seneo-2023>