

# Evaluación de la vacunación frente a VRS en la población adulta

---

Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 2024

*Noviembre 2024*



## Elaboración y revisión del documento

### Elaboración del documento

#### **Grupo de trabajo de vacunación frente a VRS en población adulta (GT- VRS adultos)**

- Aurora Limia Sánchez (Coordinadora) y Ana Fernández Dueñas. Área de Programas de Vacunación. Subdirección General de Promoción de la Salud, Prevención y Equidad en Salud. Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud (DGSPyES). Ministerio de Sanidad (MS)
- José Antonio Navarro Alonso. Consultor Honorario Permanente de la DGSPyES. MS
- David Moreno Pérez. Miembro Ponencia de Vacunas - Andalucía. Hospital Regional Universitario Málaga
- Rosa Sancho Martínez. Miembro Ponencia de Vacunas – País Vasco
- Jaime Jesús Pérez Martín. Miembro Ponencia de Vacunas – Murcia
- Matilde Zornoza Moreno. Programa de Vacunaciones. Consejería de Salud Región de Murcia
- Alicia Pérez González y Daniel Fernández Soto. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
- Susana Monge Corella. Centro Nacional de Epidemiología (CNE)
- Marcos López Hoyos y Luis Fernández Pereira. Sociedad Española de Inmunología (SEI)
- Andrés Antón Pagarolas. Microbiología. Hospital Universitario Vall d’Hebron
- Vicente Bellver Capella. Experto en ética. Departamento de Filosofía del Derecho y Política Facultat de Dret Universitat de València
- Ana Pilar Javierre Miranda. Medicina de Familia. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC)
- Juan Antonio Blasco Amaro. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Consejería de Salud y Consumo de Andalucía
- Javier de Miguel Díez. Neumología. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

**Coordinación del documento y del Grupo de Trabajo:** Aurora Limia Sánchez y Ana Fernández Dueñas.

Edición del documento: Laura Molinera García

Agradecimiento por su colaboración: Beatriz Granero Melcón. Medicina Preventiva y Salud Pública. Instituto de Salud Carlos III.

*Los miembros del GT han realizado declaración de intereses que se han evaluado por las coordinadoras consultando con la Subdirectora General de Promoción de la Salud, Prevención y Equidad en Salud. No se han encontrado conflictos de interés en relación con los temas tratados en este documento en ninguno de los participantes.*

### Revisión y aprobación

- **Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones.** Revisado 30 octubre de 2024. **Aprobado** 7 de noviembre de 2024
- **Comisión de Salud Pública.** Revisado 21 noviembre de 2024.

**La información contenida en este documento deberá referenciarse en caso de utilización**

#### **Referencia sugerida:**

Grupo de Trabajo vacunación frente VRS en población adulta de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Evaluación de la vacunación frente a VRS en población adulta. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Noviembre 2024

## Índice

Acrónimos .....	3
Resumen ejecutivo .....	4
<i>Executive Summary</i> .....	5
1. Introducción .....	6
2. Agente causal y respuesta inmunitaria .....	7
2.1. Agente causal.....	7
2.2. Respuesta inmunitaria frente al VRS .....	8
2.3. Conclusiones.....	9
3. Carga de la enfermedad .....	9
3.1. Clínica de la infección por VRS en la población adulta general y con condiciones de riesgo .....	9
3.1.1. Condiciones de riesgo .....	10
3.1.2. Inmunosenescencia e infección por VRS.....	10
3.2. Epidemiología, estacionalidad y carga de la infección por VRS en España.....	11
3.2.1. Enfermedad por VRS atendida médicamente en atención primaria .....	12
3.2.2. Enfermedad por VRS en pacientes que precisan hospitalización .....	14
3.3. Revisión de la literatura sobre características epidemiológicas del VRS .....	19
3.3.1. Carga de enfermedad del VRS en el adulto a nivel mundial y países de nuestro entorno.....	19
3.3.2. Condiciones de riesgo para desarrollar enfermedad por VRS grave .....	20
3.3.3. Carga de enfermedad en personas especialmente vulnerables .....	21
3.3.4. Coinfecciones bacterianas .....	23
3.4. Conclusiones.....	23
4. Vacunas para la prevención de enfermedad por VRS en adultos .....	24
4.1. Vacunas autorizadas .....	24
4.1.1. Inmunogenicidad y eficacia/efectividad en el adulto de las vacunas frente VRS .....	25
Arexvy (RSVPreF3).....	25
Abrysvo (RSVpreF).....	29
mRESVIA (mRNA-1345) .....	31
Efectividad.....	34
4.1.2. Seguridad de las vacunas frente a VRS en adultos.....	34
4.1.3. Coadministración con otras vacunas .....	35
4.2. Otras vacunas .....	36
4.3. Conclusiones.....	37
5. Repercusiones de la modificación del calendario de vacunación .....	38
5.1. Repercusiones epidemiológicas.....	39
5.2. Repercusiones logísticas .....	40
5.3. Repercusiones de la implantación con las vacunas del calendario de vacunación .....	41
5.4. Aceptación de la vacunación .....	41
5.5. Conclusiones.....	42
6. Evaluación económica .....	43
6.1. Evaluación económica en nuestro país.....	43
6.1. Evaluaciones económicas realizadas en otros países de alta renta.....	46
6.2. Conclusiones.....	48
7. Aspectos éticos y sociales.....	49
7.1. Conclusiones.....	50
8. Consideraciones clave .....	51
9. Conclusiones.....	54
10. Bibliografía.....	55

## Acrónimos

ACIP	Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (siglas en inglés, <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i> )
AM	Atendido médicamente
AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad
CCAA	Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla
CDC	Centros para el control y prevención de enfermedades de EE.UU. (siglas en inglés, <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> )
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos
ECDC	Centro europeo para el control y prevención de las enfermedades (siglas en inglés, <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> )
EE.UU.	Estados Unidos
EMA	Agencia Europea de Medicamentos (siglas en inglés, <i>European Medicines Agency</i> )
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ETRI	Enfermedad Tracto Respiratorio Inferior
GMT	Media geométrica de los títulos (siglas en inglés <i>geometric mean titers</i> )
IC	Intervalo de Confianza
ICC	Insuficiencia cardiaca congestiva
ISCIII	Instituto de Salud Carlos III
IRA	Infección Respiratoria Aguda
IRAG	Infección Respiratoria Aguda Grave
IVRI	Infección de las Vías Respiratorias Inferiores
OR	Razón de probabilidades (siglas en inglés, <i>Odds ratio</i> )
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa (siglas en inglés: <i>Polymerase Chain Reaction</i> )
RCEI	Razón Coste-Efectividad Incremental
RCUI	Razón de Coste-Utilidad Incremental
RedETS	Red de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RR	Riesgo Relativo
SIVAMIN	Sistema de Información de Vacunaciones del Ministerio de Sanidad
SiVIRA	Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda
SNS	Sistema Nacional de Salud
TPH	Trasplante Progenitores Hematopoyéticos
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UE	Unión Europea
VRS	Virus Respiratorio Sincitial

## Resumen ejecutivo

El virus respiratorio sincitial (VRS) constituye una de las principales causas de infección en las vías respiratorias inferiores y puede conducir a complicaciones graves como la exacerbación de enfermedades subyacentes. Mundialmente, la infección por VRS causa alrededor de 338.495 muertes anuales, con la mayor tasa de mortalidad en personas de 70 años o más. Las complicaciones ocurren tanto en la primera infancia como en la población adulta mayor, en especial en personas a partir de 75 años y a partir de 60 años con condiciones de riesgo. En la actualidad se estima que la enfermedad por VRS está infradiagnosticada, especialmente en población con condiciones de riesgo.

Hasta la fecha, en la UE están autorizadas tres vacunas para personas de  $\geq 60$  años: Abrysvo (RSVpreF), mRESVIA (mRNA-1345) y Arexvy (RSVPreF3). Esta última está autorizada también para personas de 50 a 59 años con condiciones de riesgo. Abrysvo también está autorizada para su uso en embarazadas. La posología es de una dosis en todas ellas. Dada la reciente autorización de las tres vacunas, aún no se ha establecido la necesidad, y, en su caso, momento, de administrar dosis de recuerdo.

En este documento se ha evaluado la pertinencia de introducir la vacunación sistemática frente a VRS en la población adulta de 60 y más años de edad o en los grupos de población con más riesgo de desarrollar enfermedad grave por VRS siguiendo el procedimiento de 'Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación de España'.

Tras revisión por la Comisión de Salud Pública, en el momento actual no se establecen recomendaciones de vacunación frente a VRS en la población adulta. Se recomienda volver a realizar una evaluación a medida que se obtenga más evidencia científica sobre los siguientes aspectos: carga de enfermedad en diferentes grupos de población; duración de la protección generada tras la administración de una dosis y los potenciales beneficios de revacunación y, en su caso, el momento más adecuado para ello; el uso de diferentes estrategias de prevención de la enfermedad grave por VRS; la efectividad y seguridad de la vacunación en programas poblacionales; la administración conjunta con otras vacunas que se utilizan en programa estacional y la confianza/aceptación por parte de la población diana.

## *Executive Summary*

Respiratory syncytial virus (RSV) is one of the leading causes of lower respiratory tract infections and can lead to serious complications, including the exacerbation of underlying conditions. Globally, RSV infection causes approximately 338,495 deaths annually, with the highest mortality rate in people aged 70 and older. Complications occur in both early childhood and in the elderly population, in particular those aged 75 and older, and those with risk conditions from 60 years. RSV disease is currently considered underdiagnosed, especially in populations with risk conditions.

Up to date in the EU three vaccines are authorised for adults aged  $\geq 60$ : Abrysvo (RSVpreF), mRESVIA (mRNA-1345), and Arexvy (RSVPreF3). The latter is also authorised for people aged 50-59 with increased risk for RSV disease. Abrysvo is also authorised for use in pregnant women. Posology is one dose for all of them.. Since the authorisation of these vaccines is recent, the need for, and timing of, booster doses have not yet been established.

This document evaluates the appropriateness of introducing systematic RSV vaccination for adults aged 60 and older or for the most vulnerable groups to develop serious RSV disease, following the “Evaluation criteria to base modifications in the Immunization Programme in Spain”.

Following the review by the Public Health Commission, no recommendations for RSV vaccination in the adult population have been currently established. It is recommended to reassess as more scientific evidence becomes available regarding the following aspects: burden of disease across different population groups; duration of protection following a single dose and the potential benefits of revaccination, as well as the most appropriate timing if applicable; the use of various strategies for preventing serious RSV disease; the effectiveness and safety of vaccination in population-based programs; co-administration with other vaccines used in seasonal programs; and the confidence/acceptance of the target population.

## 1. Introducción

El virus respiratorio sincitial (VRS) constituye una de las principales causas de infección en las vías respiratorias inferiores (IVRI) y puede conducir a complicaciones graves como la exacerbación de la enfermedad subyacente. Clásicamente se ha asociado con bronquiolitis y neumonía en la población infantil pero también causa una importante morbilidad y mortalidad en la población adulta mayor de 65 años y en personas con condiciones de riesgo.

En países de alta renta, como España, las infecciones por VRS suponen anualmente una importante sobrecarga asistencial en invierno, tanto en los servicios de atención primaria como en los hospitales, incluyendo visitas a urgencias, ocupación de camas de hospitalización y de las unidades de cuidados intensivos (UCI)<sup>1</sup>. A nivel mundial, según datos del informe de carga mundial de enfermedades, el número total de muertes al año por VRS asciende a 338.495, con la mayor tasa de mortalidad en personas  $\geq 70$  años (34,51 muertes por 100.000 personas-año)<sup>2</sup>. Solo en los países de altos ingresos se estiman alrededor de 787.000 hospitalizaciones y 47.000 muertes anuales relacionadas con el VRS<sup>3-5</sup>. En personas de 60 o más años de edad en estos países, se ha estimado que la tasa de hospitalización por VRS es de 157 por 100.000 personas-año<sup>6</sup>. Debido a los síntomas inespecíficos que produce el VRS y la limitación de realización de pruebas de específicas en atención primaria, la incidencia la carga de enfermedad en este grupo de población puede estar infraestimada. No se dispone a día de hoy de un tratamiento específico para la enfermedad causada por VRS.

El VRS es capaz de desarrollar múltiples mecanismos de evasión inmunitaria, a pesar de su relativa escasa diversidad genética y de que puede neutralizarse por anticuerpos específicos, por ello la inmunidad después de la infección por VRS suele ser de corta duración y puede no evitar la aparición de infecciones de repetición. . Esto, además de la capacidad potencial de inducir una enfermedad potenciada por anticuerpos (*Antibody Dependent Enhancement*)<sup>7</sup> ha dificultado el desarrollo de vacunas eficaces frente a VRS. Otros obstáculos, junto con la falta de un modelo animal ideal y la lenta evolución en el conocimiento de la respuesta inmunitaria, han sido las principales dificultades para identificar el antígeno inmunizante adecuado<sup>8,9</sup>.

Para la prevención de enfermedad por VRS y sus complicaciones en la población infantil hay disponibles dos anticuerpos monoclonales autorizados en la Unión Europea (UE), palivizumab<sup>10</sup> y nirsevimab<sup>11</sup>. Para la prevención de enfermedad por VRS en la población adulta, tras más de 60 años de investigación y obstáculos en el desarrollo de estrategias, recientemente se dispone en la UE de tres vacunas para la inmunización activa para la prevención de enfermedad del tracto respiratorio inferior (ETRI) causada por VRS en personas adultas a partir de los 60 años: Arexvy (RSVPreF3, GSK), Abrysvo (RSVpreF, Pfizer) y mRESVIA (mRNA-1345, Moderna) autorizadas el 6 de junio de 2023, el 23 de agosto de 2023 y el 22 de agosto de 2024, respectivamente. Arexvy además está indicada para personas con condiciones de riesgo entre 50 y 59 años. Abrysvo también está autorizada con la indicación de uso en embarazadas, como inmunización pasiva en los lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, aunque esta indicación no se aborda en este documento<sup>12-14</sup>.

Hasta disponer de estas vacunas y anticuerpos monoclonales la prevención de la enfermedad por VRS se ha basado en medidas generales de prevención de la infección respiratoria.

El objetivo de este documento es evaluar la pertinencia de introducir la vacunación sistemática frente a VRS en la población adulta de 60 y más años de edad o en los grupos de población más vulnerables a la enfermedad por VRS siguiendo el procedimiento de 'Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación de España'<sup>15</sup>.

## 2. Agente causal y respuesta inmunitaria

### 2.1. Agente causal

El VRS humano (nombre común), científicamente conocido como orthopneumovirus humano, es un virus con envuelta lipídica y un genoma constituido por una única molécula de ARN lineal, monocatenaria y polaridad negativa, perteneciente al género *Orthopneumovirus* de la familia *Pneumoviridae* del orden *Mononegavirales*. Los viriones de VRS son partículas esféricas de 100-350 nm de diámetro o bien largos filamentos de hasta 10 µm y 60-200 nm de diámetro. Su nombre común deriva de las grandes formaciones celulares, conocidas como sincitios, que son el resultado de la fusión de las células infectadas<sup>16</sup>. Este virus tiene como único huésped conocido el ser humano, ya que hasta el momento no se ha demostrado su presencia en animales que pudieran además actuar como reservorios.

Su genoma ARN, de unas 15.000 bases de longitud, contiene 10 genes que codifican 11 proteínas estructurales y no estructurales. Las glicoproteínas de fusión (F) y de adhesión (G) de la envuelta son cruciales para la infectividad y la patogenia del virus. Estas son los principales determinantes antigénicos, ya que son capaces de estimular la producción de anticuerpos neutralizantes del huésped frente a la infección<sup>16</sup>.

La glicoproteína G es la proteína responsable de la unión al receptor celular de la célula huésped en el ciclo de infección y se caracteriza por ser la proteína vírica que presenta una mayor variabilidad. Dentro de la región genómica que la codifica podemos diferenciar dos regiones con una mayor variabilidad (*hypervariable regions* en inglés, HRV-1 y HRV-2), que flanquean una región altamente conservada. En base a las secuencias de la HRV-2, localizada en el extremo C-terminal de la glicoproteína G vírica, se pueden diferenciar genéticamente y antigénicamente los virus pertenecientes a los dos subgrupos genéticos (VRS-A y B)<sup>17</sup>. Ambos subgrupos genéticos cocirculan de forma variable durante cada una de las epidemias anuales. Dentro de estos subgrupos, se han ido describiendo múltiples genotipos que han estado cocirculando y que, del mismo modo que aparecían con una distribución variable a nivel geográfico, desaparecían siendo sustituidos por otros de más reciente emergencia. Actualmente en España, desde hace ya unas temporadas, solo están presentes los virus pertenecientes al genotipo ON1 para VRS-A y el BA9 para VRS-B<sup>18</sup>. La clasificación de los virus a nivel de genotipo está pendiente de consenso, ya que son muchos los laboratorios que están abandonando la secuenciación parcial del genoma para la caracterización molecular, trabajando ya con secuencias de genoma completo, lo cual exige una revisión<sup>19,20</sup>. La glicoproteína F, que media tanto en la unión al receptor celular tipo Toll 4 (*Toll-like receptor 4*, TLR-4) como en la fusión de la membrana del virus con la de la célula huésped, está muy conservada antigénica y genéticamente<sup>17</sup>. Esta proteína presenta dos conformaciones, antes (preF) y después (postF) de la fusión de las membranas, y para las que se han descrito hasta seis epítomos antigénicos (Ø, I, II, III, IV y V). La capacidad de neutralización de los anticuerpos dirigidos a los epítomos preF es mayor que para los dirigidos a los epítomos postF. Por ser una proteína muy conservada, y considerada el principal determinante antigénico, la proteína F es la principal diana para la mayoría de las vacunas y anticuerpos monoclonales autorizados o en desarrollo, especialmente en su conformación preF<sup>21</sup>.

Como otros virus ARN, el VRS tiene una gran capacidad evolutiva que le permite adquirir diversidad genética. La deriva genética y los eventos de recombinación genética son los dos principales mecanismos de evolución molecular. Se ha sugerido que son las presiones selectivas, especialmente la inmunidad poblacional, las que dirigen la evolución del VRS, genética y fenotípicamente, alterando algunas propiedades como son las antigénicas. Tanto las epidemias anuales como la aparición y



extinción de genotipos ponen de manifiesto la evolución continua de VRS. Es importante destacar que los virus pertenecientes a los genotipos ON1 y BA9, y que han predominado sobre otros genotipos desde su emergencia<sup>22</sup>, tienen como principales características la presencia de una gran duplicación de 72 o 60 nucleótidos en la glicoproteína G, respectivamente<sup>23,24</sup>. Esta duplicación aporta una importante ventaja evolutiva frente a los genotipos anteriores. Además, como resultado de esa tasa de sustitución, estos virus han estado evolucionando en diferentes linajes genéticos.

Del mismo modo que esta deriva genética natural del virus actúa como mecanismo evolutivo para escapar de la presión selectiva que supone la inmunidad poblacional adquirida por infección natural año tras año, otras presiones selectivas pueden también dirigir la selección de nuevas variantes, como podría ser el tratamiento antivírico.

## 2.2. Respuesta inmunitaria frente al VRS

El VRS se transmite directamente por vía respiratoria e indirectamente a través de fómites. Tras entrar en contacto con las vías respiratorias es capaz de unirse a las células epiteliales ciliadas mediante la interacción entre la proteína G y el receptor CX3CR1, presente en la superficie de estas células (especialmente en los propios cilios<sup>25</sup>). Posteriormente, la capacidad para ingresar a la célula e infectarla la confiere la proteína de fusión F (en su forma metaestable de prefusión), que tras activarse induce un cambio conformacional a su forma post-fusión, acoplando al virión con la célula huésped y permitiendo la formación del poro de fusión, a través del cual se libera ARN viral en el citoplasma del huésped. A continuación, las nucleoproteínas (N, P y L) inician la transcripción y replicación del genoma viral, que posteriormente se ensambla con las proteínas virales en el citoplasma de las células infectadas para formar nuevos viriones. Consecutivamente, mediante la acción de la proteína F se forman sincitios entre células vecinas, induciendo la alteración característica de esta enfermedad al deteriorarse la integridad de las vías respiratorias<sup>26</sup>.

Durante la primera etapa de la infección se desencadena una respuesta inmune innata que involucra distintos receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) incluyendo receptores tipo Toll (TLR2, TLR3, TLR4, y TLR7) y receptores tipo RIG-I que utilizan la proteína adaptadora MAVS para señalar la presencia del virus. A nivel local, las células epiteliales respiratorias y los macrófagos alveolares inducen la producción de interferones de tipo I y III en respuesta a la infección, con el fin de limitar la replicación viral. Por otra parte, los interferones tipo I, como el IFN- $\beta$ , también promueven la producción del factor de supervivencia de células B (BAFF), crucial para la respuesta inmunitaria.

En cuanto a la inmunidad adaptativa frente VRS es importante mencionar el papel de los linfocitos T CD4+ que son esenciales para la generación de anticuerpos de alta afinidad por parte de las células B. Además de sus funciones de soporte, las células T CD4+ también poseen funciones antivirales directas. Sin embargo, su activación inapropiada puede contribuir a la gravedad de la enfermedad aguda y patología potenciada por la vacunación. En algunos modelos de ratones infectados con virus *vaccinia* recombinantes que expresan proteínas del VRS, se observaron respuestas específicas de células T CD4+ asociadas con diferentes patrones inmunopatológicos caracterizados por una inducción de respuesta Th2 muy potente inducida por la proteína G del VRS que condujo a eosinofilia pulmonar, mientras que la proteína F indujo una respuesta más dirigida hacia Th1 con neutrofilia. Las células citotóxicas T CD8+ pueden eliminar directamente las células infectadas por el VRS y tras la resolución de la infección, una subpoblación de estas células, conocidas como células T de memoria residentes, se localizan en los sitios de entrada del patógeno y pueden modular el ambiente inflamatorio con el fin de responder rápidamente en infecciones subsecuentes. Las células T CD8+ específicas del VRS en humanos muestran una proliferación máxima alrededor de los 10 días después de la infección, asociada con la disminución de la carga viral y la resolución de los síntomas<sup>25</sup>.

La respuesta humoral también es crucial en la respuesta frente a VRS. Los anticuerpos neutralizantes específicos frente a VRS pueden detectarse en humanos a los dos días después de la infección y se

dirigen principalmente frente a la glicoproteína F, demostrándose una reactividad cruzada para ambos subtipos de VRS. Estos anticuerpos específicos pueden mediar en la eliminación vírica a través de varios mecanismos, como la citotoxicidad mediada por anticuerpos, fagocitosis celular dependiente de anticuerpos y neutralización de partículas virales<sup>27</sup>.

La primera infección por VRS suele ser sintomática y generalmente ocurre en los dos primeros años de vida. Una de las características más intrigantes de la infección por VRS es su capacidad para causar reinfección sintomática a lo largo de la vida, incluso en personas con sistemas inmunitarios sanos y maduros. En comparación con otros virus respiratorios como el virus de la gripe, la variabilidad antigénica del VRS es mucho menor y no se cree que pueda explicar las reinfecciones frecuentes, incluso en el mismo periodo estacional. Sin embargo, se ha identificado que, tras la infección por VRS, las respuestas inmunitarias adaptativas generan una memoria inmunitaria parcialmente efectiva para prevenir la reinfección, como es el caso de la respuesta de anticuerpos locales y sistémicos que son solo parcialmente protectores y con una duración limitada. Esta capacidad de reinfectar es evidente tanto en la infección natural como de forma experimental y, aunque las reinfecciones son generalmente más leves que las infecciones primarias con cargas inferiores, las personas mayores o con inmunosupresión pueden presentar infecciones secundarias graves<sup>25,27</sup>.

### 2.3. Conclusiones

1. El VRS es un virus ARN monocatenario con envuelta lipídica. Las glicoproteínas de fusión (F) y de adhesión (G) de la envuelta son cruciales para la infectividad y patogenia del virus y son capaces de estimular la producción de anticuerpos neutralizantes en el huésped tras una infección.
2. Hay dos subgrupos del virus, VRS-A y VRS-B, que cocirculan de forma variable en cada temporada anual. El VRS tiene una gran capacidad evolutiva que le permite adquirir diversidad genética, lo cual le facilita escapar de la inmunidad adquirida por infección natural anualmente.
3. El VRS se transmite directamente por vía respiratoria e indirectamente por fómites. Se une a las células respiratorias mediante la proteína G, e ingresa en la célula y la infecta a través de la proteína F. La respuesta inmune innata se activa rápidamente, limitando la replicación vírica mediante la producción de interferones. En la respuesta inmune adaptativa participan linfocitos T CD4+ y CD8+, y anticuerpos neutralizantes dirigidos contra la glicoproteína F, que producen una reactividad cruzada para ambos subtipos de VRS. La proteína F es la principal diana de la mayoría de las vacunas y anticuerpos monoclonales autorizados y en desarrollo, especialmente en su conformación prefusión (preF).
4. La primera infección por VRS suele ser sintomática y generalmente ocurre en los dos primeros años de vida. Este virus puede causar reinfección sintomática a lo largo de la vida.

## 3. Carga de la enfermedad

### 3.1. Clínica de la infección por VRS en la población adulta general y con condiciones de riesgo

La mayoría de las infecciones por VRS en adultos cursan como infección leve de vías respiratorias altas, con síntomas de catarro común (congestión nasal, rinorrea, odinofagia, tos, astenia, fiebre, etc.) o incluso como infección asintomática. La infección puede progresar hacia el tracto respiratorio inferior y producir cuadros graves, como bronquitis o neumonía, especialmente en personas de mayor edad, con inmunodepresión y/o con otras condiciones de riesgo. Además, la infección por VRS

es una causa importante de exacerbación de enfermedades crónicas como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)<sup>28,29</sup>. En la evolución de la enfermedad pueden aparecer complicaciones como sobreinfección bacteriana, coinfección con otros virus respiratorios, y desarrollo de insuficiencia respiratoria, lo cual puede comprometer el pronóstico de la infección<sup>28,30</sup>.

La mortalidad por infección por VRS en adultos es baja, en general en países de alta renta, pero las personas de mayor edad y la presencia de comorbilidades suponen un mayor riesgo, que puede llegar a superar a la ocasionada por el virus de la gripe<sup>31,32</sup>.

No se dispone a día de hoy de un tratamiento específico para la enfermedad causada por VRS, siendo por ahora sintomático y de soporte.

### 3.1.1. Condiciones de riesgo

Se observa un mayor riesgo de progresar a enfermedad grave por VRS en personas adultas con la edad avanzada (sobre todo en situación de fragilidad) y las siguientes condiciones<sup>33-36</sup>:

- inmunodepresión moderada y grave (cáncer hematológico o de órgano sólido en tratamiento activo, pacientes trasplantados [grupo de mayor riesgo]<sup>37-39</sup>), tratamiento con CAR-T, inmunodeficiencias primarias, infección por VIH avanzado o no tratada (CD4 < 200/ $\mu$ l), tratamiento activo con medicamentos inmunosupresores (altas dosis de corticoides, agentes alquilantes, antimetabolitos, quimioterapia, anti-TNF y similares)
- enfermedades pulmonares (p. ej. asma o EPOC, fibrosis quística, enfisema, asma o enfermedad pulmonar intersticial) y otras condiciones que dificulten el aclaramiento de secreciones de la vía aérea
- enfermedades cardíacas graves (p. ej. ICC, enfermedad coronaria o cardiopatía congénita; excluyendo hipertensión aislada)<sup>40,41</sup>
- enfermedad renal crónica avanzada (p. ej. estadios 4-5, en tratamiento renal sustitutivo)
- obesidad mórbida (IMC  $\geq$ 40 kg/m<sup>2</sup>)
- diabetes mellitus (en especial con lesión en órgano diana como nefropatía diabética, neuropatía, retinopatía o enfermedad cardiovascular) y otras enfermedades metabólicas
- enfermedades neurológicas o neuromusculares (p. ej., aquellas que alteren el aclaramiento de las vías respiratorias o debilidad muscular respiratoria; excluidos los antecedentes de accidente cerebrovascular sin alteración del aclaramiento de las vías respiratorias)
- enfermedades hepáticas (como cirrosis)
- enfermedades hematológicas (p. ej. anemia de células falciforme, talasemia)
- personas institucionalizadas<sup>42,43</sup>

### 3.1.2. Inmunosenescencia e infección por VRS

Debido a la inmunosenescencia y la presencia de comorbilidades, los adultos mayores (especialmente aquellos en situación de fragilidad o institucionalizados), tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones graves asociadas a VRS<sup>44,45</sup>.

Los cambios inmunológicos asociados a la edad pueden contribuir a una mayor susceptibilidad a infecciones y una posible reducción en la respuesta inmune tras la vacunación. Algunos estudios han concluido que la capacidad de generar una adecuada respuesta humoral frente a VRS no se encuentra afectada en las personas mayores y que los niveles más altos de anticuerpos neutralizantes séricos

se han asociado con menores complicaciones de la infección por VRS, lo que sugiere la inducción de una respuesta de anticuerpos sólida<sup>25</sup>.

En este sentido, un estudio piloto inoculó por vía intranasal con VRS Memphis-37 a voluntarios sanos entre 18-55 años y entre 60-75 años para comprender las diferencias relacionadas con la edad en la protección frente a VRS. Aunque no observaron diferencias en el número de plasmablastos circulantes específicos de antígeno, anticuerpos neutralizantes séricos e IgG específica prefusión, sí identificaron que los títulos de IgA secretora no aumentaron durante la infección en los voluntarios mayores<sup>46</sup>. Estos hallazgos son similares a los encontrados por otro grupo que identificó que los niveles de anticuerpos neutralizantes específicos frente VRS en plasma fueron comparables entre adultos jóvenes (20-30 años) y adultos mayores (65-85 años<sup>47</sup>).

Algunos autores destacan la disminución de la respuesta de las células T en individuos mayores en comparación con los más jóvenes. Estos hallazgos incluyen una disminución en el número de células T CD8+ específicas para la proteína F del VRS que producen IFN- $\gamma$  en comparación con los adultos jóvenes. Además, identifican una menor expresión de CD107a en las células T CD8+ de los ancianos, lo que sugiere una disminución en la función de las células T citotóxicas. Estos resultados, podrían tener cierto impacto clínico ya que han sugerido que la presencia de células T específicas estaba correlacionada con una menor carga viral y una mejoría clínica en los pacientes<sup>47,48</sup>.

En otro estudio reciente, se observa que la proporción de enfermedad grave tras infección por VRS en adultos mayores (60-74 años) con comorbilidades fue generalmente similar a la experimentada por los más mayores (75 y más años), lo que sugiere que la inmunosenescencia y las enfermedades crónicas son factores que contribuyen al riesgo elevado<sup>49</sup>.

### 3.2. Epidemiología, estacionalidad y carga de la infección por VRS en España

La infección por VRS en España se ha monitorizado desde la temporada 2021-22 mediante los sistemas de Vigilancia Centinela de infección respiratoria aguda (IRAs) en atención primaria y de infección respiratoria aguda grave (IRAG) en hospitales. Ambos se integran en el Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda (SiVIRA) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) establecido en 2020 y cuyo objetivo es vigilar de forma estable, eficiente y resiliente los virus de la gripe, SARS-CoV-2 y VRS, o cualquier otro virus respiratorio emergente en el futuro<sup>50</sup>. Ambos sistemas se basan en la experiencia del anterior Sistema de Vigilancia de Gripe en España<sup>51</sup>.

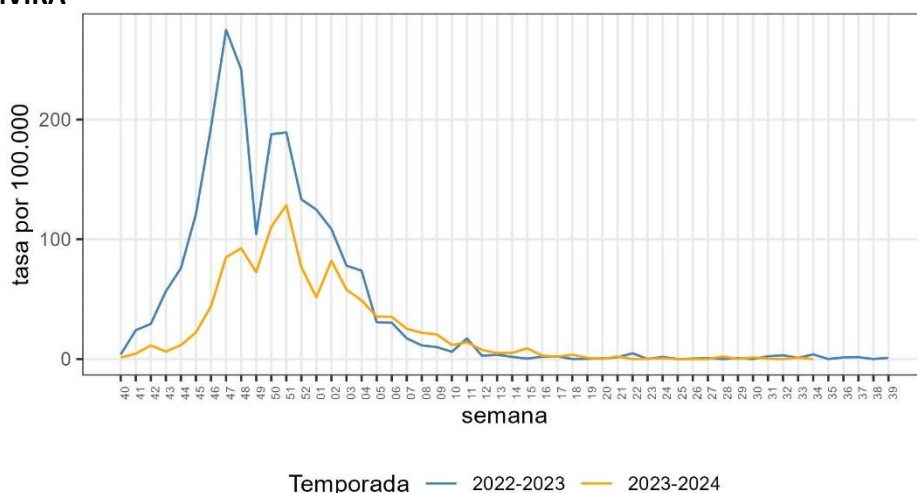
El sistema de vigilancia de IRAs incluye los pacientes que se presentan con síntomas respiratorios en los centros y médicos de atención primaria participantes. El sistema de vigilancia de IRAG incluye los pacientes que se presentan con síntomas respiratorios en alguno de los hospitales centinela y requieren hospitalización durante 24 horas o más. Los pacientes que acuden en días prefijados se seleccionan sistemáticamente para diagnóstico microbiológico y recogida de información clínica, demográfica y epidemiológica. La incidencia semanal se estima aplicando a las tasas de incidencia de IRAs o IRAG, ponderadas por edad, sexo y Comunidades y Ciudades Autónomas (CCAA), la proporción de positividad a VRS entre los pacientes con muestra analizada (*proxy*).

La vigilancia en atención primaria está implantada en 13 CCAA con una cobertura del 15,2% de la población española (2,3-100% según CCAA). La vigilancia hospitalaria está implantada de forma completa en 16 CCAA que participan con entre 1 y 10 hospitales, alcanzando una cobertura del 25,3%. A continuación, se muestran los resultados del análisis de los datos de SiVIRA<sup>52</sup>.

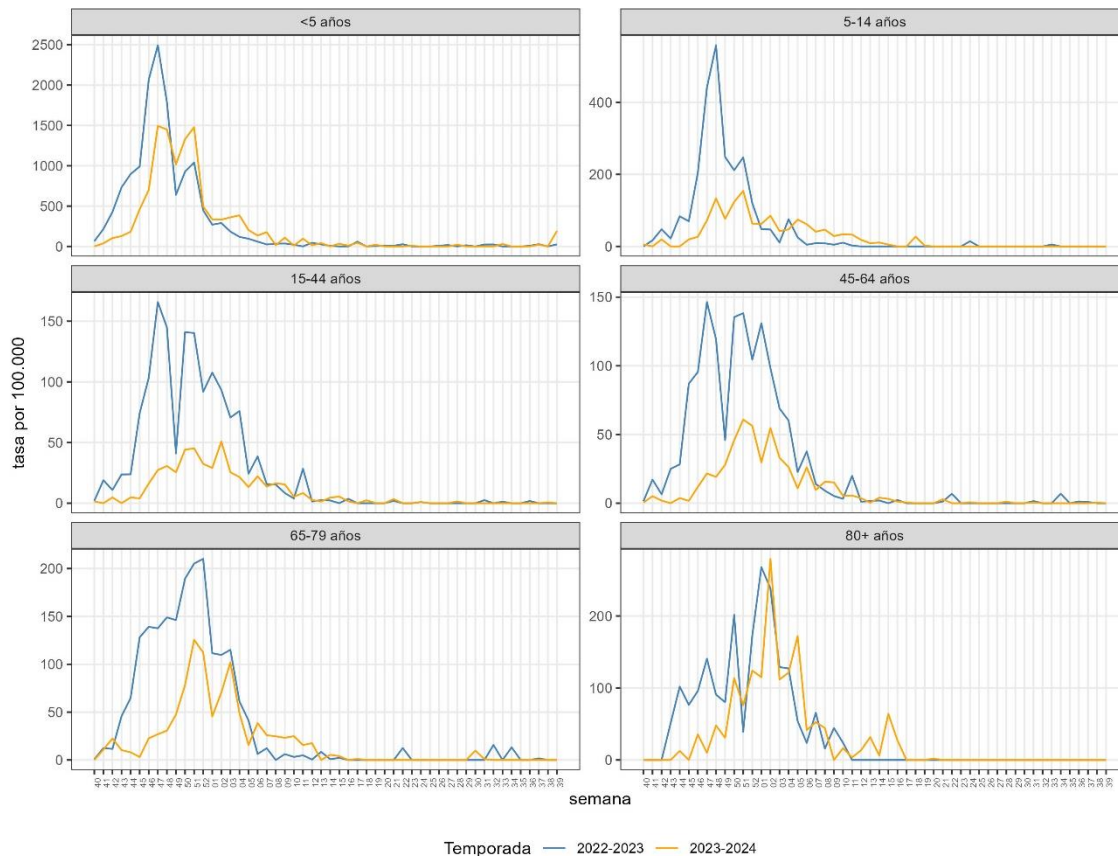
### 3.2.1. Enfermedad por VRS atendida médicamente en atención primaria

Las tasas estimadas de IRA por VRS atendidas en atención primaria (Figuras 1 y 2) muestran una estacionalidad típica de este virus, con un pico de máxima actividad, en la temporada 2023-24, en la semana 51/2023. Las mayores incidencias se observaron en menores de 5 años, seguido del grupo de 5-14 años y, en tercer lugar, del de mayores de 65 años. Todos los grupos han presentado valores menores en la temporada 2023-24 que en la temporada previa 2022-23.

**Figura 1. Tasa de incidencia semanal de infección por VRS en atención primaria por temporada. SiVIRA**

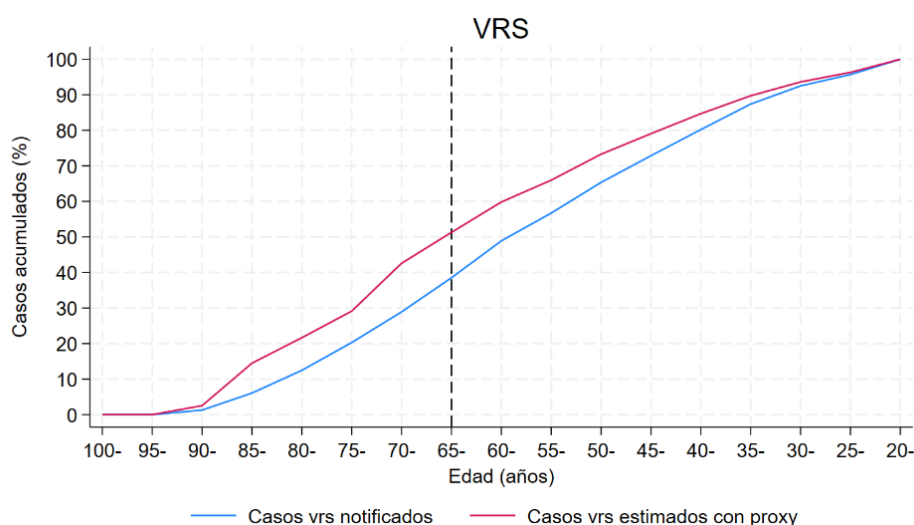


**Figura 2. Tasa de incidencia semanal de infección por VRS en atención primaria por grupo de edad y temporada. SiVIRA**



En total, entre la semana 40 de 2023 y la semana 20 de 2024 se notificaron dentro de SiVIRA, 619 casos de VRS que consultaron en atención primaria  $\geq 20$  años. A partir de la tasa de incidencia de VRS en atención primaria acumulada en la temporada y extrapolando al total de la población española, se estimaron 245.526 consultas en atención primaria por infección por VRS en adultos  $\geq 20$  años en España. La distribución por edad de los casos notificados o estimados fue bastante similar (Figura 3). Comparando con la temporada anterior, aunque la intensidad diagnóstica se ha incrementado ligeramente (el 99% de pacientes seleccionados sistemáticamente en SiVIRA en 2023-24 tenían prueba frente a VRS, frente a 93% en la temporada anterior), la distribución por edad de los casos con muestra analizada y con muestra positiva fue muy similar en ambas temporadas.

**Figura 3. Distribución de los casos notificados (n=619) y estimados para toda España (n=245.526) de consultas en atención primaria por VRS en la temporada 2023-24.**



Analizando los casos estimados para toda España a lo largo de la temporada, la carga de enfermedad en cuanto el número de casos atendidos en atención primaria se distribuye en todos los grupos de edad (Figura 2, Tabla 1), siendo el 45% de todos los casos de VRS atendidos en atención primaria  $\geq 65$  años, y el 36%  $\geq 70$  años. Sin embargo, el riesgo individual de infección por VRS se incrementa con la edad, particularmente a partir de los 60 años, y alcanza tasas de incidencia superiores a 1.000 casos atendidos en atención primaria por 100.000 habitantes en mayores de 75 años.

**Tabla 1. Número estimado y tasa por 100.000 hab. de consultas en atención primaria por VRS en España entre la semana 40 de 2023 y la semana 20 de 2024. SiVIRA.**

Edad (años)	Casos	Tasa	Casos acumulados	% acumulado
100+	191	1.301,8	191	0
95-99	2.159	1.781,3	2.350	1
90-94	7.992	1.660,2	10.342	4
85-89	15.055	1.527,2	25.397	10
80-84	19.247	1.516,7	44.644	18
75-79	20.671	1.080,5	65.315	27
70-74	22.077	972,0	87.392	36
65-69	22.782	865,7	110.174	45

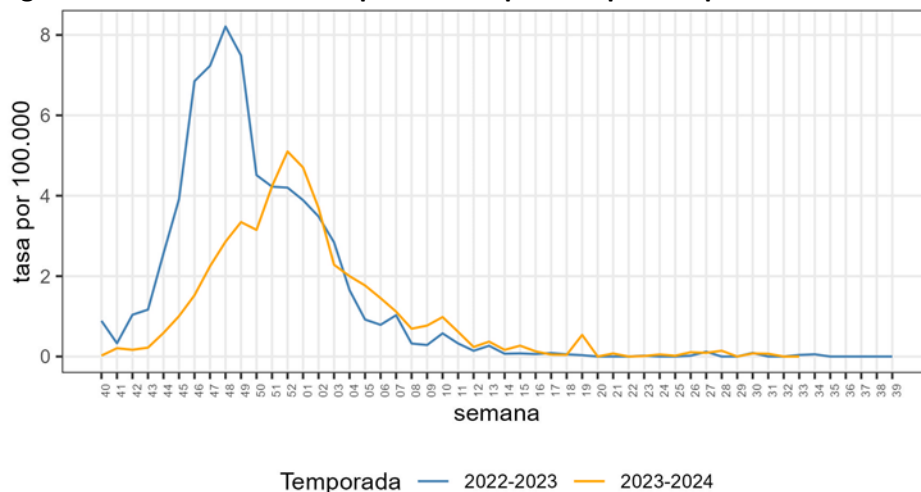


Edad (años)	Casos	Tasa	Casos acumulados	% acumulado
60-64	26.310	833,1	136.484	56
55-59	15.396	429,7	151.880	62
50-54	15.440	406,3	167.321	68
45-49	16.244	400,6	183.565	75
40-44	15.238	407,5	198.803	81
35-39	13.484	437,0	212.287	86
30-34	11.837	422,8	224.123	91
25-29	10.853	421,7	234.976	96
20-24	10.550	421,5	245.526	100

### 3.2.2. Enfermedad por VRS en pacientes que precisan hospitalización

Las tasas de hospitalización por VRS muestran una distribución estacional con un pico de máxima actividad en la temporada 2023-24 en la semana 52/2023 (Figura 4), retrasado 1 semana respecto al pico en los casos atendidos en atención primaria.

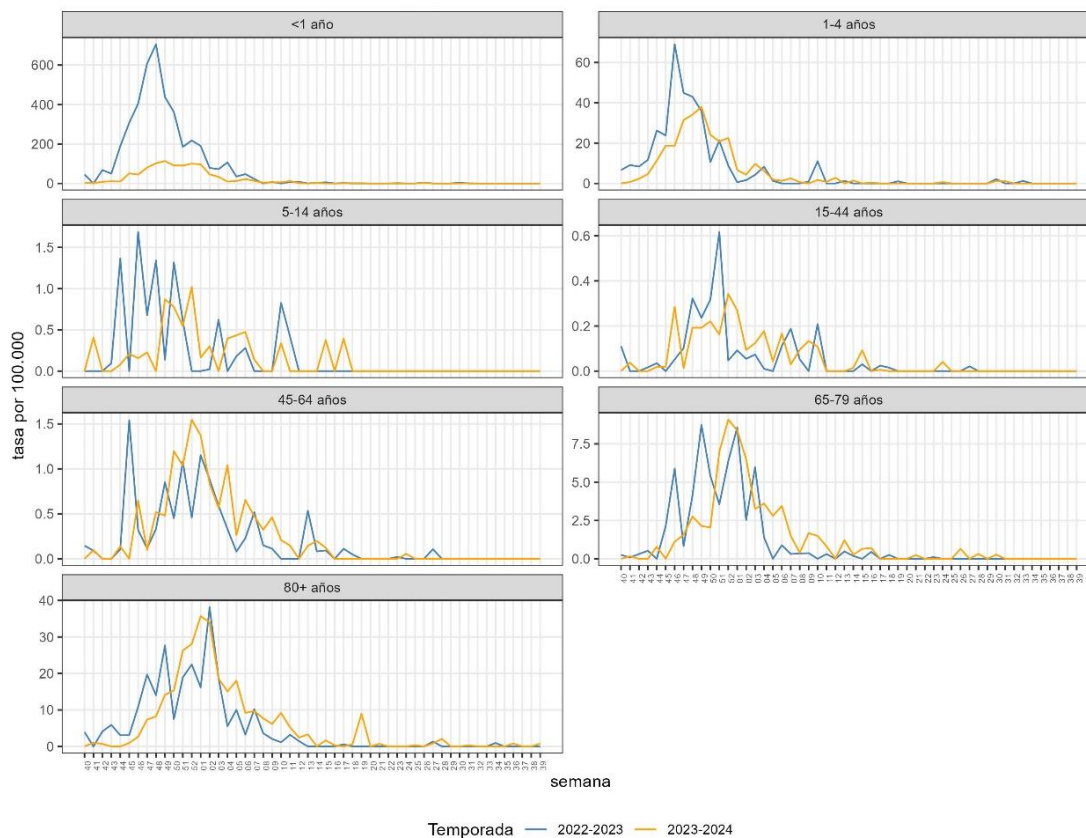
**Figura 4. Tasa semanal de hospitalización por VRS por temporada. SiVIRA**



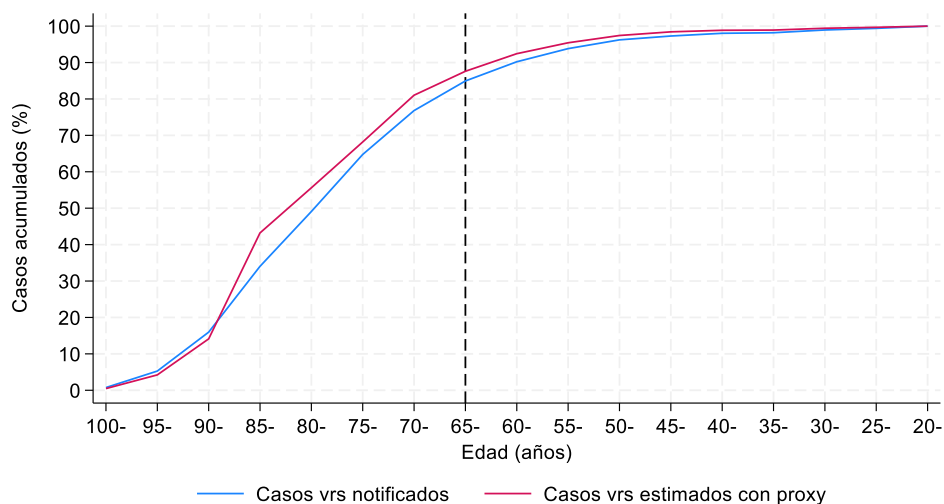
Las mayores tasas se han observado en menores de 1 año, seguido del grupo de 1-4 años y de 80 o más años, al igual que en la temporada anterior. Las tasas han sido menores que en la temporada previa en los menores de 1 año, en gran parte atribuible al impacto de la administración de nirsevimab en este grupo en la temporada 2023-24. En los grupos de edad  $\geq 5$  años se observan tasas bastante similares en las dos temporadas, aunque con gran variabilidad (Figura 5).

En total, entre la semana 40 de 2023 y la semana 20 de 2024 se notificaron dentro de SiVIRA, 653 casos de VRS hospitalizados  $\geq 20$  años. A partir de la tasa de hospitalización por VRS acumulada en la temporada y extrapolando al total de la población residente en España se estimaron 14.892 hospitalizaciones por infección por VRS en adultos  $\geq 20$  años en España. La distribución por edad de los casos notificados o estimados fue bastante similar (Figura 6). Comparando con la temporada anterior, aunque la intensidad de realización de pruebas frente a VRS se ha incrementado ligeramente (el 93% de pacientes seleccionados sistemáticamente en SiVIRA en 2023-24 tenían prueba frente a VRS, frente al 85% en la temporada anterior), la distribución por edad de los casos con muestra analizada y con muestra positiva fue también muy similar en ambas temporadas.

**Figura 5. Tasa semanal de hospitalización por VRS por grupo de edad y temporada. SiVIRA.**



**Figura 6 Distribución de los casos notificados (n=653) y estimados para toda España (n=14.892) de hospitalización por VRS en la temporada 2023-24.**



Analizando los casos estimados para toda España, los grupos donde se dieron el mayor número de casos se encuentran entre los 70 y los 95 años (Tabla 2), mostrando que son los grupos de edad que generan la mayor carga de enfermedad a nivel poblacional entre los adultos. Se estima que 13.511 casos de hospitalización por VRS (91% de los mayores de 20 años) tenían  $\geq 60$  años, 12.643 (85%) tenían  $\geq 65$  años y 11.645 (78%) tenían  $\geq 70$  años. Sin embargo, las tasas de hospitalización, que muestran el riesgo individual de hospitalización por VRS, son máximas en los mayores de 80 años, decreciendo de forma importante en edades menores.

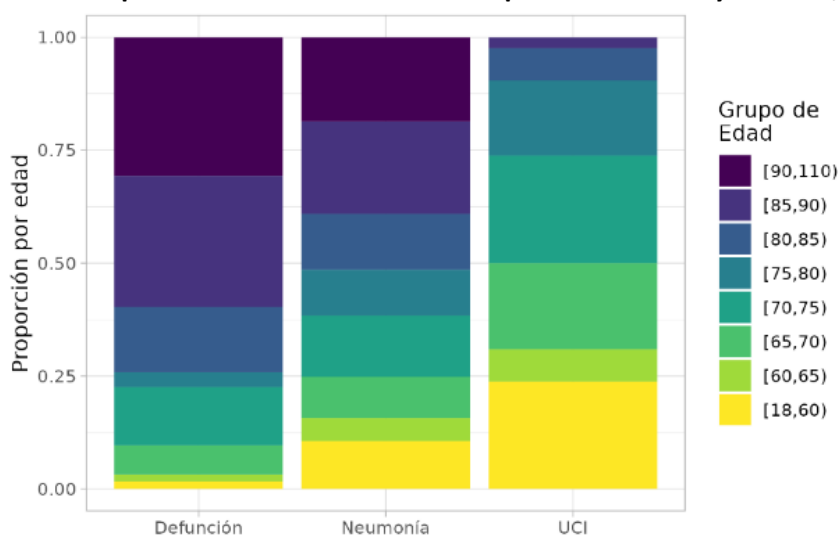


**Tabla 2. Número estimado y tasa por 100.000 hab. de hospitalización por VRS en España entre la semana 40 de 2023 y la semana 20 de 2024. SiVIRA.**

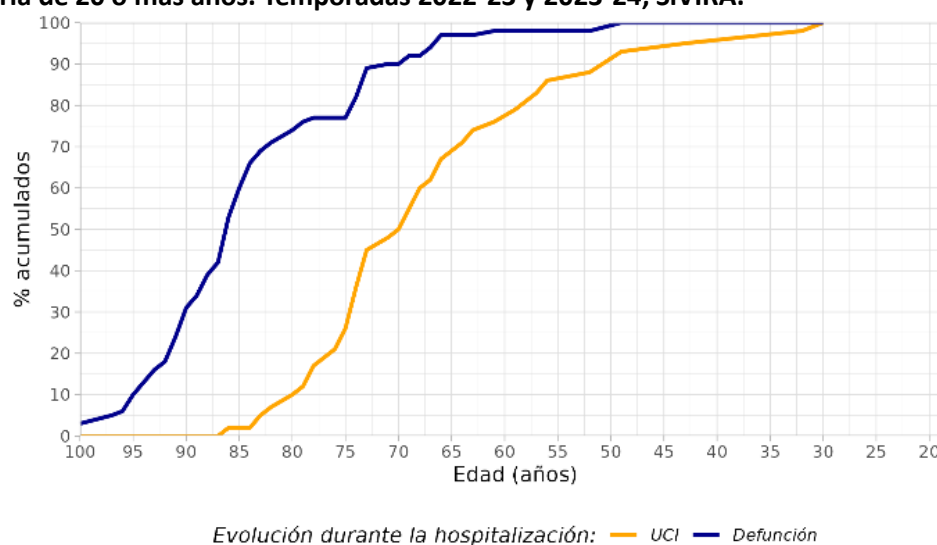
Edad (años)	Casos	Tasa	Casos acumulados	% acumulado
100+	61	413,35	61	0
95-99	645	532,19	706	5
90-94	2.098	435,86	2.804	19
85-89	2.944	298,66	5.748	39
80-84	2.562	201,96	8.311	56
75-79	1.869	97,71	10.180	68
70-74	1.466	64,52	11.645	78
65-69	998	37,91	12.643	85
60-64	868	27,49	13.511	91
55-59	468	13,05	13.979	94
50-54	297	7,82	14.276	96
45-49	193	4,76	14.469	97
40-44	140	3,73	14.609	98
35-39	92	2,99	14.701	99
30-34	73	2,59	14.774	99
25-29	65	2,54	14.839	100
20-24	53	2,12	14.892	100

En cuanto a la gravedad de los pacientes hospitalizados, la distribución por edades mostró que la mitad de los ingresos en UCI entre los adultos ( $\geq 18$  años) hospitalizados corresponden a pacientes mayores de 70 años y, apenas una cuarta parte a pacientes mayores de 75 años, mientras que la mayoría las defunciones correspondieron a pacientes mayores de 85 años (Figuras 7 y 8).

**Figura 7. Distribución por edad de los casos hospitalizados, con neumonía, ingreso en UCI o defunción intra-hospitalaria de 18 o más años. Temporadas 2022-23 y 2023-24, SiVIRA.**



**Figura 8. Distribución por edad de la evolución durante la hospitalización a UCI o defunción intrahospitalaria de 20 o más años. Temporadas 2022-23 y 2023-24, SiVIRA.**



De forma concordante, la letalidad intrahospitalaria fue entorno a un 10% en los mayores de 85 años, pero bastante menor en los demás grupos. Sin embargo, la proporción de ingresados en UCI en ese grupo  $\geq 85$  años fue muy pequeña (Tabla 3). Entre los mayores de 65 años en conjunto, un 28% tuvo neumonía, un 3,5% precisó ingreso en UCI y un 7,3% falleció. Aplicando la proporción con neumonía, ingreso en UCI o fallecimiento intrahospitalario por grupos de edad, estimado a lo largo de las dos últimas temporadas para mayor estabilidad, a los casos totales de hospitalización por VRS estimados para cada grupo de edad en España (provenientes de la Tabla 2), se observa, una vez más, que la mayor carga de ingresos en UCI proviene de personas entre 65 y los 79 años (329 ingresos en UCI estimados en esa franja), mientras que el mayor número de fallecimientos (592 muertes), se habrían producido en mayores de 85 años. El grupo con el mayor riesgo individual de ingresar en UCI por VRS fueron las personas entre 70 y 79 años (tasa de ingreso en UCI por VRS de 5,2-5,7 por 100.000 habitantes), mientras que el riesgo individual de fallecer por VRS se dispara a partir de los 80 años (tasas de fallecimiento por VRS entre 11 y 52 por 100.000, según el grupo de edad).

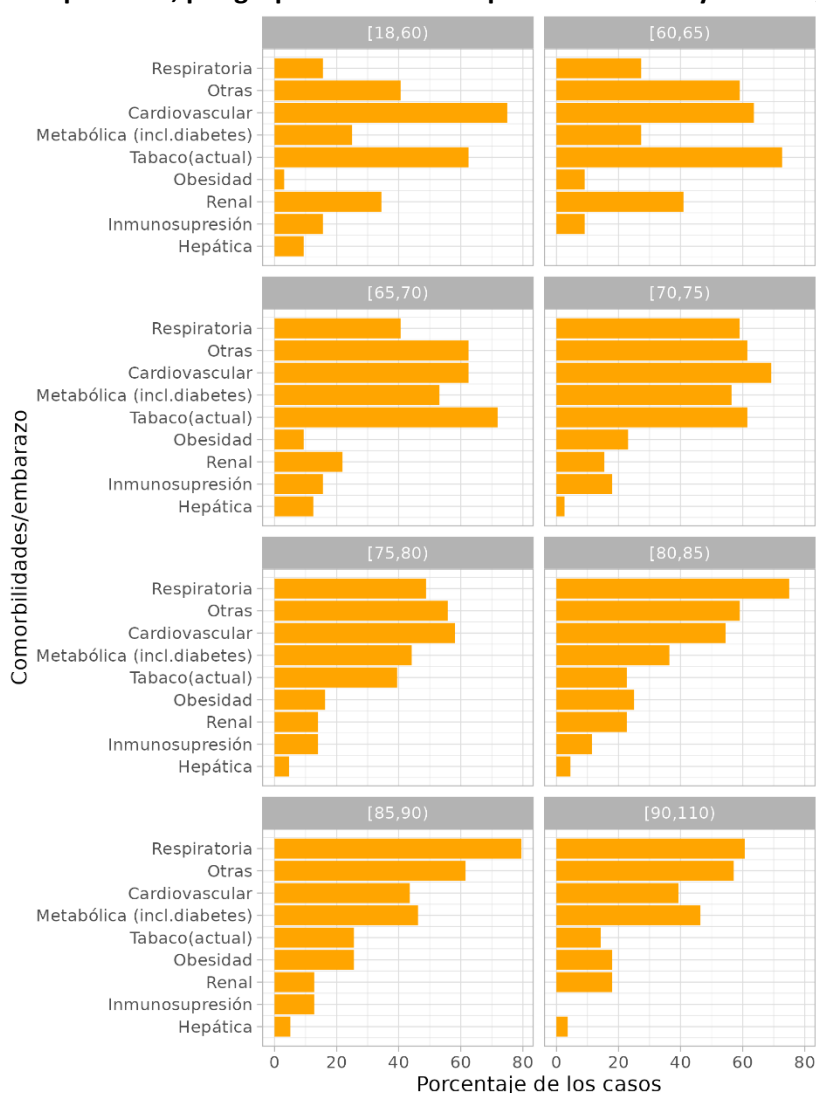
**Tabla 3. Evolución a neumonía, ingreso en UCI y fallecimiento de casos hospitalizados por VRS, por grupos de edad. Proporción con el evento en las temporadas 2022-23 y 2023-24 (%) y número de casos y tasa estimado por 100.000 aplicando dicha proporción a las hospitalizaciones estimadas para la temporada 2023-24. SiVIRA.**

Grupo de edad (años)	Neumonía			UCI			Defunción		
	%	casos	tasa	%	casos	tasa	%	casos	tasa
20-59	31,9	441	1,7	11,0	152	0,6	1,1	15	0,1
60-64	26,4	229	7,3	5,7	49	1,6	1,9	16	0,5
65-69	31,3	312	11,9	10,0	100	3,8	5,0	50	1,9
70-74	33,0	484	21,3	8,9	130	5,7	7,1	104	4,6
75-79	21,4	400	20,9	5,3	99	5,2	1,5	28	1,5
80-84	24,1	618	48,7	2,1	54	4,2	6,4	164	12,9
85-89	30,1	886	89,9	0,5	15	1,5	9,7	286	29,0
90-110	29,3	822	133,1	0	0	0	10,9	306	49,5

En cuanto a las características de los casos hospitalizados por VRS mostraron diferencias por grupos de edad (Figura 9). Entre los casos de 65 o más años, en promedio en las dos últimas temporadas, la mayoría (97%) presentaban algún tipo de comorbilidad, siendo las más frecuentes enfermedades cardiovasculares y respiratorias (59% y 56% respectivamente). Con estos datos, no se puede concluir si estas condiciones suponen un riesgo mayor de hospitalización por VRS. Para ello sería preciso compararlos con la proporción de población que presenta estas mismas condiciones.

La estancia media de las personas de 65 años o más fue de 8,5 días, y la estancia media en UCI fue de 7,6 días.

**Figura 9. Características de salud previas de los casos hospitalizados por IRAG con prueba de laboratorio positiva para VRS, por grupos de edad. Temporadas 2022-23 y 2023-24, SiVIRA.**



Por último, en un estudio con datos de SiVIRA (en fase de publicación), se ha comparado la gravedad de los casos hospitalizados positivos a VRS de 65 años o más, con la gravedad de los casos hospitalizados por gripe o por SARS-CoV-2 de ese mismo grupo de edad. En este estudio, se comparó el riesgo de evolución grave durante el ingreso ajustando por sexo, edad, comorbilidades y temporada respiratoria. Los resultados indican que el riesgo de neumonía es algo menor en los pacientes ingresados por VRS comparado con los ingresados por gripe (Riesgo Relativo (RR) de

neumonía= 0,88 [Intervalo de Confianza (IC) 95%: 0,76-1,02]) y comparado con los ingresados por SARS-CoV-2 (RR= 0,70; IC 95%: 0,62-0,81). La diferencia en el riesgo de ingreso en UCI y fallecimiento según el tipo de virus, sin embargo, depende del estado de vacunación. Entre los pacientes no vacunados (no vacunados frente a gripe en la temporada respiratoria en curso o sin ninguna dosis de vacuna COVID-19 en los últimos 6 meses), no se pudo demostrar un diferente riesgo de ingreso en UCI o fallecimiento en función del tipo de virus, aunque comparado con el virus de la gripe el riesgo apuntaba algo inferior en los ingresados por VRS (RR UCI = 0,64; IC 95%: 0,23-1,82; RR fallecimiento= 0,88; IC 95%: 0,39-2,00). Sin embargo, entre los pacientes vacunados frente a gripe, el riesgo de ingreso en UCI fue 2,3 veces mayor para VRS frente a virus de la gripe (RR = 2,26; IC 95%: 1,14-4,50) y entre los vacunados frente a COVID-19 el riesgo de UCI fue 3,3 veces mayor para VRS frente a SARS-CoV-2 (RR = 3,29; IC 95%: 1,60-6,79). El riesgo de fallecimiento entre los vacunados tendió a ser menor para VRS en comparación con el virus de la gripe o SARS-CoV-2 (entre 25-27% menor), si bien no fue estadísticamente significativo.

### 3.3. Revisión de la literatura sobre características epidemiológicas del VRS

#### 3.3.1. Carga de enfermedad del VRS en el adulto a nivel mundial y países de nuestro entorno

El informe de carga mundial de enfermedades de 2019, que incluye datos desde 1990 a 2019 de 204 países y territorios, muestra que la tasa de mortalidad en personas de 70 años o más superó a la de otros grupos de edad en adultos, solo siendo superada por el de menores de 5 años<sup>53</sup>, habiendo aumentado la importancia relativa de la mortalidad en los mayores de 70 años durante el periodo de estudio. Además, se estima que más de 158.000 hospitalizaciones asociadas a VRS ocurren anualmente en la UE, el 92 % de ellas en personas de 65 años o más de edad<sup>54</sup>.

En una revisión sistemática y meta-análisis en el que 20 estudios cumplían criterios de inclusión, realizados en adultos de 60 años o más en países de alta renta se observó que, de manera global, la tasa de ataque estimada de la IRA por VRS fue del 1,62% (IC 95%: 0,84-3,08), con una tasa de ataque para hospitalización estimada de 0,15 % (IC 95%: 0,09-0,22) y de letalidad entre los hospitalizados del 7,13% (IC 95%: 5,40-9,36). En 2019, esto se traduciría en aproximadamente 5,2 millones de casos, 470.000 hospitalizaciones y 33.000 muertes hospitalarias entre los adultos de 60 o más años en países de alta renta<sup>55</sup>. Una segunda revisión sistemática y meta-análisis de 103 artículos describe la carga de enfermedad en adultos de 60 años o más y adultos de cualquier edad de grupos de riesgo. Entre los adultos de 60 años o más, el VRS causa el 4,66% (IC 95%: 3,34-6,48) de las infecciones respiratorias sintomáticas en estudios anuales, ascendiendo al 7,80% (IC 95%: 5,77-10,45) si solo se tienen en cuenta los estudios estacionales, con una tasa de letalidad del 8,18% (IC 95%: 5,54-11,94). En personas con condiciones de alto riesgo, las proporciones del VRS en relación a las infecciones respiratorias sintomáticas ascendieron a 7,03% (IC 95%: 5,18-9,48), con un 7,69 % (IC 95%: 6,23-9,46) en estudios estacionales, y con una tasa de mortalidad de 9,88 % (IC 95%: 6,66-14,43)<sup>45</sup>.

Otra revisión sistemática de 12 estudios que incluye también una modelización sobre la carga de enfermedad del VRS en relación a hospitalización, estimó en adultos de 65 años o más de edad una incidencia de 157 por cada 100.000 habitantes (IC 95%: 98-252) y tras ajustar por infradeterminación de 347 por 100.000 (IC 95%: 203-595), lo que se podría traducir en una cifra incluso superior a los estudios anteriores, de 787.000 (460.000-1.347.000) hospitalizaciones asociadas a VRS en países de alta renta en 2019 (2,2 veces a la modelización no ajustada). En la estratificación por edad, en las personas de 65-74 años fue de 231 por 100.000, ascendiendo a 692 por 100.000 en personas de 85 años o más. La proporción de fallecimientos entre los hospitalizados se estima en el 6,1 % (IC 95%: 3,3-11,00), lo que supone entre 22.000 y 47.000 muertes hospitalarias por VRS en 2019 en países de alta renta<sup>4</sup>. Datos similares se muestran en un estudio realizado en Alemania entre los años 2015-2019 que evaluó la incidencia de hospitalización atribuible a VRS en población adulta de 60 años o

más de edad. En él se estimó una incidencia de hospitalizaciones por causa respiratoria de entre 236 y 363 por cada 100.000 personas y año, de hospitalizaciones por causa cardiovascular de entre 558,2 y 884,6 por cada 100.000 personas y año, ascendiendo a una incidencia de hospitalizaciones por causa cardiorrespiratoria de entre 584 y 912 por cada 100.000 y año en hospitalizaciones cardiorrespiratorias. Según estos datos se estima que el 2-3% de todas las hospitalizaciones cardiorrespiratorias en este grupo de edad serían atribuibles al VRS<sup>56</sup>.

Se dispone de una revisión sistemática y meta-análisis con datos de EE.UU. de 14 estudios en los que se realizó PCR nasal o nasofaríngea en adultos que precisaron atención médica. La incidencia anual de VRS atendido médicamente en personas de 65 años o más de edad para hospitalización se estimó en 178 por cada 100.000 habitantes (IC 95%: 152-204), 133 (IC 95%: 0-319) para ingreso en urgencias y 1.519 (IC 95%: 1.109-1.929) para visitas ambulatorias. Basado en 6 de estos estudios, la detección del VRS sería aproximadamente 1,5 veces superior si se añadiese serología o estudio de esputo. Después de ajustar por este mayor rendimiento al sumar las otras pruebas, se produciría un incremento a 267 hospitalizaciones, 200 para ingresos en urgencias y 2.278 para visitas ambulatorias. En función de la condición de riesgo, la hospitalización en personas de menos de 65 años con condiciones de riesgo, pueden ser de entre 1,2 (obesidad) y 28 veces (ICC) más que en personas de su misma edad sin estas condiciones<sup>57</sup>.

En comparación con otra infección respiratoria tan conocida como la gripe, en un estudio multicéntrico realizado en EE.UU. durante 3 temporadas (2016-2019) con 10.311 adultos hospitalizados por IRA, se vio que el 6 % eran positivos para VRS en comparación con un 18,8% para gripe y un 75,1 % negativos para ambos virus. Los pacientes con ICC o EPOC padecían más frecuentemente infección por VRS que por virus de la gripe (ICC: 37,3% frente a 28,8%,  $p < 0,0001$ ; EPOC: 47,6 % frente a 35,8%,  $p < 0,0001$ ). Los pacientes con VRS tuvieron de manera más habitual hospitalizaciones prolongadas (OR= 1,38; IC 95%: 1,06-1,80, para estancias mayores a una semana), así como ventilación mecánica (OR= 1,45; IC 95%: 1,09-1,93) comparados con aquellos con infección gripal, al igual que ocurre con respecto a los pacientes ingresados negativos para ambos virus (OR= 1,03; IC 95%: 0,82-1,28 y OR=1,17; IC 95%: 0,91-1,49, respectivamente)<sup>58</sup>. Otro estudio realizado en un hospital francés en las temporadas 2016-2022 describió que entre los pacientes de 75 o más años que acudieron al servicio de urgencias con síntomas respiratorios o infecciosos, VRS presentó una tasa de mortalidad comparable con la gripe, pero se asoció con tasas más altas de neumonía (28,8% en VRS frente a 17,2% en gripe), hospitalización (83,2% frente a 70%), ingresos en UCI (7,2% frente a 3,0%) y estancias hospitalarias prolongadas (9 días frente a 5 días)<sup>32</sup>.

En un trabajo multicéntrico realizado en EE.UU. entre febrero de 2022 y mayo de 2023 con el objetivo de describir la gravedad de los pacientes hospitalizados por VRS, COVID-19 y gripe se observó que la gravedad (definida como ventilación mecánica o fallecimiento) era mayor en los pacientes positivos a VRS si se les comparaba a los pacientes COVID-19 o gripe que habían sido vacunados frente a las respectivas patologías, sin embargo presentaba gravedad similar al compararlo con pacientes no vacunados frente a gripe o COVID-19 respectivamente<sup>59</sup>. Respecto a la carga de enfermedad comparándola con la gripe, en EE.UU. se estiman entre 90 y 140.000 hospitalizaciones frente a VRS en mayores de 65 años mientras que la gripe supondría entre 170 y 470.000 ingresos anuales en el mismo grupo de edad<sup>34</sup>.

### 3.3.2. Condiciones de riesgo para desarrollar enfermedad por VRS grave

Respecto a la edad y comorbilidades, se han realizado varios estudios en EE.UU. analizando estas condiciones de riesgo. En uno de ellos se estudió a pacientes que tuvieron un test positivo para VRS en los 14 días anteriores a la hospitalización o durante la hospitalización. El mayor porcentaje de ingresados con VRS tenían más de 65 años (63% del total): 22,9% entre 65-74 años y 39,5% eran  $\geq 75$  años. El 94,3% de los adultos  $\geq 18$  años con hospitalización asociada al VRS tenían al menos una afección subyacente. Porcentualmente ésta era la distribución: enfermedad cardiovascular (global)

(57,4%), obesidad (39,0%), diabetes (34,1%), EPOC (31,4%), ICC (28,0%), enfermedad renal crónica (27,0%), asma (24,0%), enfermedad coronaria (incluye cirugía de revascularización coronaria, infarto de miocardio) (24,0%), afección neurológica (22,6%), inmunodeprimidos (20,8%), enfermedad metabólica crónica, sin incluir diabetes (19,3%), otras enfermedades pulmonares crónicas (17,1%), enfermedad hepática crónica (7,2%), enfermedad autoinmune/inflamatoria (4,5%), trastornos sanguíneos (4,1%). El 80% de las personas que murieron tenían más de 65 años (58% muertes en 75 o más años y 22% muertes en 65-74 años) <sup>60</sup>.

En otro estudio se analizaron las condiciones de riesgo de 756 adultos hospitalizados por infección por VRS. Se vio que eran predictores significativos de hospitalización la edad avanzada (OR=1,73 en pacientes de 65-74 años; OR=2,53 en ≥85 años), enfermedades como EPOC (OR=2,12), ICC (OR=2,06), enfermedad renal crónica (OR=4,37), cáncer hematológico (OR=5,17), trasplante (OR=2,52) o ictus (OR=2,00) <sup>61</sup>. En el análisis multivariante de otro estudio en el que se seleccionaron 379 pacientes con EPOC, se describió la ICC como uno de los principales factores de riesgo para enfermedad sintomática por VRS (OR = 4,18; IC 95%: 1,38-12,69) y para desarrollar enfermedad por VRS-AM (OR= 4,16; IC 95%: 1,02-17,01) <sup>62</sup>.

Algunos estudios publicados recientemente han evaluado la posible infraestimación de la carga de enfermedad producida por el VRS en población adulta <sup>63,64</sup>.

### 3.3.3. Carga de enfermedad en personas especialmente vulnerables

Además de la carga de enfermedad que se produce en el adulto mayor, se dispone de evidencia científica de la mayor carga de enfermedad y el riesgo aumentado de enfermedad grave por VRS y complicaciones en aquellas personas que están institucionalizadas de manera prolongada y en personas receptoras de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y de órgano sólido, en especial los receptores de trasplante pulmonar <sup>39</sup>.

#### - **Personas receptoras de TPH y receptor de trasplante pulmonar:**

Entre las personas receptoras de órgano sólido, el trasplante pulmonar puede ser un factor de riesgo para desarrollar enfermedad más grave por VRS <sup>38</sup>. Si bien la patogénesis se desconoce, hay evidencia de que las infecciones respiratorias víricas, incluida VRS, son un factor asociado al riesgo de rechazo en pacientes trasplantados de pulmón debido a su capacidad para desencadenar una respuesta inflamatoria significativa en las vías respiratorias <sup>65,66</sup>. Los receptores de trasplante pulmonar son los que presentan mayor riesgo de complicaciones y secuelas por VRS, como la bronquiolitis obliterante (6,6-60%), el rechazo celular agudo, disfunción crónica del injerto pulmonar o disfunción del injerto, con proporciones estimadas entre 4,8% y 72,2% <sup>67,68</sup>. Una de las principales complicaciones es la reducción de la función pulmonar, y la mortalidad asociada en caso de infección respiratoria del tracto inferior puede llegar al 26%.

En personas con trasplante de órgano sólido, la infección por VRS tiene el mayor impacto en el primer año postrasplante, excepto en receptores de trasplante pulmonar, donde las tasas de detección se mantienen similar a lo largo del tiempo después del trasplante. La progresión de la infección a las vías inferiores ocurre relativamente rápido después de la aparición de los síntomas del tracto superior y es más común entre los receptores de trasplantes de pulmón, tanto aguda como crónica <sup>39,66</sup>.

Para los pacientes adultos receptores de TPH, el VRS es una de las principales causas de infecciones virales del tracto respiratorio y tienen un alto riesgo de enfermedad grave por VRS, con una tasa de ataque estimada en un meta-análisis de 8,49% superior a la de otras virus respiratorios y evolución a neumonía entre el 30-40% de los casos.

Con respecto a los pacientes receptores de TPH, un metaanálisis que incluyó 30 estudios observacionales publicados hasta septiembre 2023 con 20.067 pacientes estudió el riesgo asociado



de infección por VRS. Estimó una elevada tasa de ataque de VRS (5,40%; IC 95%: 3,81-7,60), superior a la de otros virus respiratorios, como gripe, adenovirus y metapneumovirus (tasas entre 1,77%-2,65%). La tasa de ataque para VRS fue aún más elevada para pacientes adultos, estimándose en 8,49% (IC 95%: 5,16-13,67). Se obtuvo una incidencia más alta en adultos que en menores al igual que una evolución más grave de la infección. Asimismo, se estimó que el riesgo relativo de infección grave por VRS supera al de influenza (RR=0,518; IC 95%: 0,446-0,601), adenovirus (RR=0,679; IC 95%: 0,553-0,830) y metapneumovirus (RR=0,536; IC 95%: 0,438-0,665). La tasa de mortalidad estimada para VRS fue del 7,28% (IC 95%: 4,94-10,60), mayor en comparación con la de otros virus respiratorios. La progresión de las infecciones de VRS a infección respiratoria del tracto respiratorio inferior fue del 42,75% en estos pacientes, con una correlación positiva entre la proporción de infección respiratoria del tracto respiratorio inferior y la tasa de mortalidad<sup>69</sup>. En otros estudios, se ha estimado una evolución a neumonía entre el 30-40% de los casos<sup>69,70</sup> y una mortalidad de hasta el 25%<sup>39</sup>.

#### - **Carga de enfermedad en personas institucionalizadas:**

En una revisión sistemática de 1.451 artículos publicados entre 1964 y 2019 en relación a la carga de enfermedad de las infecciones respiratorias en adultos institucionalizados de 60 o más años de edad, 26 resultaron elegibles de los que solo 7 evaluaban la carga de enfermedad del VRS. La media de edad de los estudios osciló entre 70,8 y 90,1 años. La incidencia de infección respiratoria en estos pacientes institucionalizados osciló entre el 1,1 y el 85,2% con una estimación de prevalencia de entre el 1,4 y el 55,8%. En comparación con la incidencia de gripe, que osciló entre 5,9 y 85,2%, la de neumonía fue de entre 4,8 y 41,2% y la de VRS entre 1,1 y 13,5%<sup>43</sup>.

También se dispone de datos extraídos de una revisión sistemática de 18.690 estudios publicados entre los años 2000 y 2023, de los que finalmente se incluyeron 20. En ella se evalúa la carga de enfermedad de VRS en residentes en centros de mayores (institucionalizados), comparándola con la carga en personas mayores de 60 años en general. Los resultados indican que los residentes de estos centros presentan una incidencia y mortalidad por VRS significativamente superiores a la de sus pares que viven en la comunidad. Las tasas de ataque de VRS en centros de mayores varían ampliamente, desde un 6,7% hasta un 47,6%, mientras que las tasas de incidencia anual oscilan entre el 0,5% y el 14%, lo que sugiere una frecuencia entre 5 y 6 veces más elevada que en adultos mayores en otros entornos. Las tasas de hospitalización también son altas, entre 600 y 1.140 hospitalizaciones por cada 100.000 personas al año, superando los índices de hospitalización en adultos mayores de la población general. La mortalidad en estos centros puede alcanzar hasta el 23,1%, notablemente superior a las tasas de mortalidad para adultos mayores en entornos comunitarios. La revisión subraya que las comorbilidades comunes entre los residentes, como insuficiencia cardíaca, EPOC, enfermedades vasculares y diabetes, incrementan el riesgo de complicaciones graves por VRS<sup>71</sup>.

En una revisión en la que se identificaron 167 artículos de países del G7, UE, Australia y Nueva Zelanda, se analizaron 58 estudios, y finalmente solo 4 fueron elegibles para su inclusión en la misma, publicada en el año 2024, con datos de brotes de VRS en esta población, desde el final de la pandemia de gripe A/H1N1pdm09 y el inicio de la de COVID-19 en 2019, la duración de los brotes estudiados osciló entre 13 y 21 días. Para cada brote, se confirmó la infección por VRS entre 4 y 7 residentes, con unas tasas de ataque que oscilaron entre el 12% y el 38%. El espectro de enfermedad fue muy variable, yendo desde una sintomatología leve hasta la muerte<sup>72</sup>.

Según un estudio prospectivo de cohortes realizado en Europa (incluyendo datos de 5 países, entre los que se encuentra España) y EE.UU. en dos temporadas de VRS, 2019-2020 y 2020-2021, en adultos institucionalizados de 65 años o más de edad, se incluyeron 664 en la 1ª temporada y 494 en la 2ª. Durante la 1ª temporada, la incidencia de IRA asociada a VRS fue de 47,85 por cada 1.000 personas (IC 95%: 22,58-101,4), una tasa de ataque del 2,26% y en el 13,3% de los casos se evidenciaron complicaciones. En la temporada 2ª, durante la pandemia de COVID-19, solo se detectó un caso de

IRA por VRS en la población de estudio<sup>73</sup>. Cifras similares se publicaron en 2021 en un estudio realizado en República Checa, con datos de dos estudios independientes realizados en las temporadas 2003-2004 y 2004-2005 en pacientes institucionalizados de 65 años o más de edad. En ellos, en la 1ª temporada no se detectaron casos de VRS entre las IRAs e IVRIs, mientras que en la 2004-2005 sí, con una incidencia de IRA de 45,82 por cada 1.000 personas y año y para IVRI de 30,40, el 10,26% de los casos de VRS precisaron hospitalización y el 7,69% fallecieron. Los factores de riesgo asociados a IRA por VRS fueron género femenino (OR= 4,98), ICC grado II (OR= 2,31) y diabetes mellitus insulino-dependiente (OR= 9,82)<sup>74</sup>.

En un estudio prospectivo que incluyó personas de 65 o más años de edad hospitalizados por VRS en dos hospitales de Rochester (Nueva York) durante 3 inviernos (2017-2020), la tasa de hospitalización por VRS fue 3-9 veces superior en las personas institucionalizadas de 65 o más años comparado con las personas no institucionalizadas de ese mismo grupo de edad y 2-5 veces mayor comparado con el grupo de 85 o más años no institucionalizados<sup>75</sup>.

En este tipo de pacientes más frágiles, no solo tiene importancia la carga de enfermedad por la infección respiratoria en sí, sino que puede conllevar desestabilización de su patología de base e ingresos por otros motivos. De hecho, se dispone de datos de un estudio poblacional con 2.909.106 personas institucionalizadas de 65 años o más, junto con 3.138.962 personas con estancias prolongadas, entre las temporadas 2011 y 2017. Entre ellos, se estimó 10.939 (IC 95%: 9.423-12.464) eventos cardio-respiratorios atribuibles a gripe y VRS, lo que supone una incidencia de 215 (IC 95%: 185-245) eventos por 100.000 personas-año. La duración estimada total, durante este período, de estos eventos cardio-respiratorios atribuibles a ambos virus se estimó en 56.858 días (IC 95%: 48.757-64.968)<sup>42</sup>.

#### 3.3.4. Coinfecciones bacterianas

Dentro de las posibles complicaciones infecciosas, en adultos hospitalizados por VRS, la más frecuente es la neumonía bacteriana. Según datos de un estudio realizado en Suecia con datos de entre 2011 y 2020, en pacientes hospitalizados por VRS ascendía al 29 % (IC 95%: 23-35 %), superior al 27% de los pacientes hospitalizados por gripe (IC 95%: 24-30 %) y muy superior al 4% de aquellos positivos a SARS-CoV-2 (IC 95%: 3-5 %)<sup>76</sup>.

### 3.4. Conclusiones

1. La infección por VRS en adultos se presenta, en general, con síntomas leves de vías respiratorias altas. Las personas mayores (a partir de 75 años) o más jóvenes (60-74 años) con comorbilidades en situación avanzada (inmunosupresión grave, enfermedades cardíacas o pulmonares graves, entre otras) tienen mayor riesgo de neumonía, complicaciones y mortalidad.
2. La epidemia de VRS en la temporada 2023-24 ha tenido una presentación habitual en el otoño-invierno, con un pico de máxima actividad en la semana 51/2023 y un pico de hospitalizaciones en la semana 52/2023. La incidencia de infección por VRS atendida en AP en adultos ha sido similar en esta última temporada 2023-24, comparada con la anterior, si bien las tasas de hospitalización han sido algo inferiores.
3. En población adulta en la última temporada (entre la semana 40 de 2023 y la semana 20 de 2024) se han estimado en España un total de 245.526 atenciones en AP debidas a infección por VRS en mayores de 20 años, siendo 110.174 (45%) atenciones en personas de 65 o más años.
4. En el mismo periodo, se han estimado un total de 14.892 hospitalizaciones por VRS en personas mayores de 20 años, de las que 12.643 (85%) tenían  $\geq 65$  años, 10.180 (68%)  $\geq 75$



años y 8.311 (56%). Las personas mayores de 80 años soportan el mayor riesgo individual de hospitalización por VRS si bien, al ser un grupo poblacional menos numeroso, dan lugar a una proporción baja del total de hospitalizaciones.

5. Entre los grupos de edad mayores de 65 años hospitalizados, se estima que en torno a un 28% cursa con neumonía, un 3,5% precisa ingreso en UCI y un 7,3% fallece. Mientras que la mayor carga de hospitalización y fallecimientos fue en las personas de 85 años o más, la carga proporcional en UCI fue mayor para el grupo entre 65 y 79 años. La elevada carga hospitalaria por VRS en los mayores y su gravedad, similar a la de otros virus prevenibles por vacunación como la gripe o el SARS-CoV-2, debe ser tenida en cuenta en la priorización de recursos sanitarios y la valoración de medidas preventivas en esta población.
6. En países de alta renta, se estiman anualmente 470.000 hospitalizaciones y 33.000 muertes hospitalarias relacionadas con VRS en adultos  $\geq 60$  años. Solo en la UE se estiman más de 158.000 hospitalizaciones asociadas al VRS anualmente, el 92 % de las cuales se produce en personas de  $\geq 65$  años.
7. Diversos estudios demuestran que hay mayor riesgo de hospitalización y mortalidad en personas de más de 65 años de edad (entre 90 y 912 hospitalizaciones por cada 100.000 habitantes, con una mortalidad entre el 3,3% y el 11,94%). Las personas institucionalizadas y/o con comorbilidades (como EPOC, ICC o diabetes mellitus) presentan un riesgo aún mayor de enfermedad grave por VRS. Se ha observado que las personas con 60 y más años de edad residentes en centros de mayores tienen una frecuencia de enfermedad grave por VRS entre 5 y 6 veces más elevada que en adultos de la misma edad en la población general. En este tipo de pacientes más frágiles, no solo tiene importancia la carga de enfermedad por la infección respiratoria en sí, sino que puede conllevar desestabilización de su patología de base e ingresos por otros motivos.
8. Para los pacientes adultos receptores de TPH, el VRS es una de las principales causas de infecciones virales del tracto respiratorio y tienen un alto riesgo de enfermedad grave por VRS, con una tasa de ataque estimada en un meta-análisis de 8,49% superior a la de otros virus respiratorios y evolución a neumonía entre el 30-40% de los casos.
9. Entre los receptores de órgano sólido, los receptores de trasplante pulmonar son los que presentan mayor riesgo de complicaciones y secuelas por VRS, como la bronquiolitis obliterante (6,6-60%), el rechazo celular agudo, disfunción crónica del injerto pulmonar o disfunción del injerto, con proporciones estimadas entre 4,8% y 72,2%<sup>67,68</sup>. Una de las principales complicaciones es la reducción de la función pulmonar, y la mortalidad asociada en caso de infección respiratoria del tracto inferior puede llegar al 26%.

## 4. Vacunas para la prevención de enfermedad por VRS en adultos

### 4.1. Vacunas autorizadas

Actualmente hay tres vacunas autorizadas en la UE, Arexvy (RSVPreF3), Abrysvo (RSVpreF) y mRESVIA (mRNA-1345) para la inmunización activa de personas de 60 años de edad y mayores frente a la ETRI causada por el VRS; Arexvy además está indicada para personas condiciones de riesgo entre 50 y 59 años. Arexvy y Abrysvo utilizan como antígeno la glicoproteína de fusión de la envoltura (F) viral en la conformación prefusión (preF), que expone todos los epítomos neutralizantes conocidos en la proteína y que inducen respuestas de anticuerpos altamente neutralizantes a los subtipos VRS-A y

VRS-B. mRESVIA es una vacuna basada en ARNm que codifica la glicoproteína F del VRS-A estabilizada en la conformación de prefusión (Tabla 4).

Existen otras vacunas candidatas basadas en virus vivos atenuados y quiméricos; y otras plataformas y enfoques novedosos para administrar antígenos vacunales que están todavía en distintas fases de desarrollo e investigación<sup>77,78</sup>.

La posología autorizada para las tres vacunas es de una dosis. Todavía no se ha establecido la necesidad e intervalo de dosis de recuerdo, aunque se está estudiando en los correspondientes ensayos clínicos.

**Tabla 4. Vacunas autorizadas en la UE**

	<b>Abrysvo (RSVpreF)<sup>13,a</sup></b>	<b>Arexvy (RSVPreF3)<sup>14</sup></b>	<b>mRESVIA (ARNm-1345)<sup>12</sup></b>
<b>Compañía titular</b>	Pfizer	GSK	Moderna
<b>Fecha autorización en UE</b>	23/08/2023	06/06/2023	22/08/2024
<b>Composición</b>	Bivalente -subgrupos A y B- no adyuvada, 60 µg de pre-F de VRS-A y 60 µg de VRS-B	120 µg de RSVPreF3 de VRS-A y adyuvante AS01E	50µg de ARNm modificado que codifica pre-F de VRS-A

Pre-F: glicoproteína F estabilizada en la conformación de prefusión

<sup>a</sup> Abrysvo también está autorizada en embarazadas para la inmunización pasiva frente a IVRI causada por VRS en lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad. Esta indicación no se aborda en este documento.

#### 4.1.1. Inmunogenicidad y eficacia/efectividad en el adulto de las vacunas frente VRS

##### Arexvy (RSVPreF3)

El primer ensayo clínico fase I/II de la vacuna frente a VRS RSVPreF3 adyuvada se llevó a cabo entre enero y agosto de 2019. El estudio de fase 1/2, aleatorizado, controlado y ciego al observador inscribió a 48 adultos de 18 a 40 años y 1.005 adultos de 60 a 80 años. Los participantes fueron asignados al azar a diferentes grupos para recibir 2 dosis de vacuna sin adyuvante (tanto jóvenes como adultos mayores), o con adyuvante AS01 (adultos mayores), o placebo con 2 meses de diferencia. El objetivo era evaluar seguridad e inmunogenicidad al mes de la segunda dosis en los jóvenes y a los 12 meses en los mayores.<sup>79</sup>

Las vacunas RSVPreF3 potenciaron las respuestas humorales que aumentaron de manera dependiente de la concentración de antígeno y fueron más altas después de la dosis 1. En comparación con la prevacunación, las frecuencias medias geométricas de células T CD4+ polifuncionales aumentaron después de cada dosis y fueron significativamente más altas en los vacunados con adyuvante que en los vacunados sin adyuvante. Las respuestas inmunes tras la vacunación persistieron hasta el final del seguimiento. Los eventos adversos reportados fueron transitorios y leves o moderados. Se observó un aumento de reatogenicidad local en los vacunados con adyuvante, pero sin identificar problemas de seguridad. El beneficio inmunológico fue mayor con el nivel más alto de antígeno (120 µg) y el adyuvante menos reactógeno fue el AS01E.

Dados los resultados de seguridad e inmunogenicidad del ensayo fase I/II se seleccionó la dosis de vacuna de 120 µg de RSVPreF3 adyuvada con AS01E para su desarrollo clínico.

El ensayo fase III fundamental para evaluar la eficacia de la vacuna RSVPreF3 adyuvada es el estudio pivotal AReSVI-006. Es un estudio aleatorizado controlado con placebo y ciego al observador y desarrollado en 17 países, tanto del hemisferio norte como del hemisferio sur, para evaluar la eficacia en la prevención de la enfermedad de tracto respiratorio inferior debida a VRS en adultos de ≥ 60

años con dosis única de vacuna o con revacunaciones anuales. Incluyó a 24.966 participantes aleatorizados 1:1, de los cuales 1.028 (8,2%) tenían  $\geq 80$  años y 5.521 (44,2%)  $\geq 70$  años. Asimismo, solo 177 (1,4%) cumplían los criterios de fragilidad (según test de la marcha) para alcanzar el estatus “frágil” y 4.782 (38,2%) el de “pre-frágil” 4.922 (39,4%) tenían alguna condición de interés que incluía: cualquier enfermedad crónica respiratoria (incluyendo EPOC y asma), insuficiencia cardíaca crónica, diabetes mellitus tipo 1 y 2, enfermedad hepática y renal avanzada. Un total de 12.467 recibieron una dosis de vacuna RSVPreF3 adyuvada y 12.499, placebo (solución salina). Se inició en mayo 2021 y los primeros análisis de resultados se obtuvieron en abril 2022 justo antes de iniciarse la segunda temporada VRS<sup>80</sup>. Para segunda y tercera temporadas el grupo de vacuna se aleatorizó a nueva dosis de vacuna o a placebo. De esta forma se puede evaluar la eficacia durante dos temporadas con una dosis frente a revacunación anual (Tablas 5-8)<sup>80,81</sup>.

Los dos *endpoints* primarios fueron la eficacia de la vacuna frente ETRI por VRS y ETRI grave. La definición de ETRI por VRS incluía: al menos dos o tres síntomas durante al menos 24 horas, incluido al menos 1 signo respiratorio inferior. Entre los síntomas y signos se incluía: aparición u empeoramiento de tos, expectoración, dificultad para respirar o disnea, sibilancia, crepitaciones, frecuente respiratoria ( $\geq 20$  respiraciones/min), saturación de oxígeno baja o disminuida. El segundo *endpoint* primario ETRI grave por VRS, cuya definición incluía al menos dos de los signos anteriores considerados grave por el investigador o necesidad de tratamiento de soporte: ya sea suplementación de oxígeno, tratamiento con presión positiva en las vías respiratorias, u otro tipo de ventilación mecánica<sup>80</sup>.

Un nuevo ensayo clínico en fase III ha evaluado la no inferioridad en inmunogenicidad de la vacuna frente al VRS en adultos de 50 a 59 años de edad con respecto a los mayores de 60 años. Y con un perfil de seguridad similar en ambos grupos etarios. Por ello se ha incluido en la ficha técnica esta indicación desde los 50 años con condiciones de riesgo<sup>82</sup>.

**Tabla 5. Eficacia Vacuna RSVPreF3 frente a enfermedad tracto respiratorio inferior por VRS. Estudio AReSVI 006, 1ª y 2ª temporadas**

Desenlace ( <i>endpoint</i> )	Vacuna RSVPreF3	Placebo	Eficacia (%)
Temporada 1	casos/vacunados	casos/placebo	(IC)
ETRI por VRS	7/12.466	40/12.494	82,6% (57,9-94,1) <sup>1</sup>
ETRI grave por VRS	1/12.466	17/12.494	94,1% (62,4-99,9) <sup>3</sup>
<b>Temporadas 1 + 2 dosis única*</b>			
ETRI por VRS	30/12.469	139/12.498	67,2% (48,2-80,0) <sup>2</sup>
ETRI grave por VRS	7/12.469	48/12.498	78,8% (52,6-92,0) <sup>3</sup>
<b>Temporada 2 revacunación al año</b>			
ETRI por VRS	20/4.966	91/10.031	55,9% (27,9-74,3) <sup>3</sup>
ETRI grave por VRS	5/4.966	28/10.031	64,1% (5,9-89,2) <sup>3</sup>
<b>Temporadas 1+2 revacunación al año*</b>			
ETRI por VRS	30/12.469	139/12.498	<b>67,1%</b> <b>(48,1-80,0)<sup>2</sup></b>

<b>ETRI grave por VRS</b>	7/12.469	48/12.498	<b>78,8%</b> <b>(52,5-92,0)<sup>3</sup></b>
---------------------------	----------	-----------	--

Adaptado de Ison et al<sup>81</sup>. Seguimiento medio 2 temporadas: 17,8 meses. ETRI: Enfermedad del tracto respiratorio inferior. \*Se ha incluido estacionalidad como covariable, ajustado para reflejar la variabilidad de la incidencia de la enfermedad entre diferentes temporadas estaciones.<sup>1</sup> IC 96,95%. <sup>2</sup>IC 97,5%. <sup>3</sup> IC 95%.

**Tabla 6. Eficacia vacuna RSVPreF3 frente a enfermedad tracto respiratorio inferior por VRS por grupos de edad. Estudio AReSVI 006, Dosis única, 1ª y 1ª+2ª temporadas.**

Grupos de edad (años)	1ª temporada			1ª + 2ª temporadas		
	Vacuna RSVPreF3 (n/N)	Placebo (n/N)	Eficacia (%) (IC 95%)	Vacuna RSVPreF3 (n/N)	Placebo (n/N)	Eficacia (%) (IC 95%)
≥60	7/12.466	40/12.494	<b>82,6</b> <b>(57,9-94,1)</b>	30/12.469	139/12.498	<b>67,2</b> <b>(48,2-80,0)</b>
60-69	4/6.963	21/6.979	<b>81,0</b> <b>(43,6-95,3)</b>	17/6.963	74/6.981	<b>65,4</b> <b>(40,4-80,9)</b>
70-79	1/4.487	16/4.487	<b>93,8</b> <b>(60,2-99,9)</b>	9/4.489	55/4.489	<b>74,9</b> <b>(48,4-89,2)</b>
≥80				No se puede calcular EV por haberse observado muy pocos casos		

Adaptado de Ison et al.<sup>81</sup> Seguimiento medio: 17,8 meses.

**Tabla 7 Eficacia dosis única de vacuna RSVPreF3 frente a enfermedad tracto respiratorio inferior por VRS. Estudio AReSVI 006. Dosis única. Temporada 1+2**

Dosis única	Vacuna RSVPreF3 (n/N)	Placebo (n/N)	Eficacia (%) (IC 95%)*
<b>ETRI por VRS</b>	32/12.468	154/12.498	<b>73,3 (60,7-82,4)</b>
≥1 comorbilidad de interés preexistente <sup>1</sup>	17/5.000	79/4.942	<b>73,1 (54,2-85,1)</b>
≥ 70 años de edad	12/5.506	74/5.517	<b>79,1 (61,3-89,7)</b>
Prefrágil <sup>2</sup>	9/4.794	50/4.779	<b>77,0 (52,7-90,1)</b>
<b>ETRI grave por VRS</b>	9/12.468	54/12.498	<b>78,6 (56,3-90,7)</b>

Adaptada de presentación reunión ACIP 26 junio 2024<sup>83</sup>. ETRI: Enfermedad del tracto respiratorio inferior. \*Sin estacionalidad como covariable. Seguimiento medio 23.3 meses. Debido al escaso número de casos observados, no se puede concluir la EV para frágiles y ≥ 80 años de edad.

<sup>1</sup> Comorbilidades de interés: EPOC, asma, cualquier enfermedad respiratoria o pulmonar crónica, insuficiencia cardiaca (afección cardiorrespiratoria), diabetes mellitus de tipo 1 o 2, enfermedad hepática o renal avanzada (afección endocrina o metabólica). <sup>2</sup>Según test de la marcha (0,4-0,99 metros/segundo).

En la reunión del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP, por sus siglas en inglés, *Advisory Committee on Immunization Practices*) de octubre 2024, se presentaron los resultados de eficacia de la tercera temporada de seguimiento tras la administración de una dosis de vacuna. Alcanzó el 48,0% (IC 95%: 8,7-72,0) frente ETRI por VRS y el 43,3% (IC 95%: -45,3 a 61,3%) frente ETRI grave<sup>84</sup> (Tablas 8 y 9).

**Tabla 8 Eficacia dosis única de Vacuna RSVPreF3 frente a enfermedad tracto respiratorio inferior por VRS. Estudio AReSVI 006. Dosis única**

Dosis única	Vacuna RSVPreF3 (n/N)	Placebo (n/N)	Eficacia (%) (IC 95%)
1ª temporada	<b>7/12.466</b>	40/12.494	82,6 (57,9-94,1)
2ª temporada	<b>22/4.988</b>	106/10.031	58,5 (33,9-75,0)
3ª temporada	<b>16/4.988</b>	61/10.031	48,0 (8,7-72,0)

Acumulada tres temporadas	<b>48/12.468</b>	215/12.498	62,9 (46,7-74,8)
---------------------------	------------------	------------	------------------

Adaptada de presentación reunión ACIP 24 octubre 2024<sup>85</sup>. Seguimiento medio 30,6 meses.

**Tabla 9 Eficacia dosis única de Vacuna RSVPreF3 frente a enfermedad grave tracto respiratorio inferior grave por VRS. Estudio AReSVI 006. Dosis única.**

Dosis única	Vacuna RSVPreF3 (n/N)	Placebo (n/N)	Eficacia (%) (IC 95%)
1ª temporada	1/12.466	17/12.494	94,1 (62,4-99,9)*
2ª temporada	5/4.991	28/10.031	64,2 (6,1-89,2)*
1ª y 2ª temporada	7/12.469	48/12.498	82,7 (61,6-93,4)*
3ª temporada	6/4.998	21/10.031	43,3 (-45,3 a 81,3)*
2 años de calendario	9/12.468	54/12.498	78,6 (56,3-90,7)*
Acumulada tres temporadas	15/12.468	75/12.498	67,4 (42,4-82,7)*
Acumulada tres temporadas	15/12.468	75/12.498	72,3 (51,3-85,2)**

Adaptada de presentación reunión ACIP 24 octubre 2024<sup>85</sup>. Seguimiento medio 30,6 meses.

\*Análisis con la temporada como covariante. \*\*Análisis *post-hoc* sin la temporada como covariante.

En resumen, se puede confirmar que una única dosis mantiene, aunque disminuye con el tiempo, la eficacia frente a enfermedad de vías respiratorias inferiores por VRS, al menos durante tres años, sin revacunación al año. Se precisan resultados de estudios en curso para valorar la eficacia a más largo plazo, y si fuese necesario o no una revacunación y en qué momento a partir del segundo año de la dosis inicial.

Otro ensayo clínico fase III, AReSVI-004, llevado a cabo en adultos de 60 años y más evaluó la inmunogenicidad, seguridad, reactogenicidad y persistencia de una dosis de vacuna RSVPreF3 adyuvada y diferentes esquemas de revacunación. Se incluyeron 1643 sujetos de  $\geq 60$  años aleatorizados 3:1:1 a recibir 1 dosis con revacunación anual, 1 dosis y revacunación a los dos años o 1 dosis sin revacunación. El objetivo principal era evaluar la respuesta humoral a los 12 meses de la vacunación. Los objetivos secundarios fueron valorar las respuestas humorales después de una dosis y tras la revacunación. Los resultados obtenidos demostraron respuestas duraderas de anticuerpos neutralizantes frente a VRS-A y VRS-B y de células T-CD4 + a los 12 meses de la vacunación. Un mes después de la dosis 1, los títulos de anticuerpos neutralizantes aumentaron 10,5 veces (VRS-A) y 7,8 veces (VRS-B). Luego, al 6º mes los títulos disminuyeron a niveles 4,4 veces (VRS-A) y 3,5 veces (VRS-B), y se mantuvieron 3,1 veces (VRS-A) y 2,3 veces (VRS-B) por encima de los niveles previos a la dosis 1 después de un año<sup>86</sup>.

Recientemente en la reunión del ACIP de junio de 2024<sup>83</sup> se han presentado resultados de este estudio AReSVI-004 a 24 meses. Se han observado títulos de anticuerpos neutralizantes frente a VRS-A y VRS-B más altos cuando la revacunación es a los 24 meses en lugar de a los 12 meses. Además, los niveles de anticuerpos neutralizantes frente VRS-A y VRS-B aumentaban más en aquellos sujetos que presentaban niveles más bajos previamente a la segunda dosis de los 24 meses. En cuanto a la respuesta celular, las células T-CD4+ aumentaban al mes de cada dosis de recuerdo ya fuera a los 12 o a los 24 meses. Se evaluaron también la seguridad y la reactogenicidad de una segunda dosis, obteniéndose perfiles de seguridad y reactogenicidad similares a la primera dosis. El estudio sigue en marcha para evaluar resultados a 5 años.

#### **Ensayos clínicos en curso:**

Hay dos estudios de seguridad e inmunogenicidad en marcha un fase IIIb en adultos de 18 a 49 años con condiciones de riesgo comparado con adultos  $\geq$  de 60 años<sup>87</sup> y otro fase II en adultos  $\geq$  de 18 años inmunocomprometidos por trasplante pulmonar o renal<sup>88</sup>. Ambos se esperan finalizar en 2025.

### Abrysvo (RSVpreF)

En el primer ensayo clínico con la vacuna bivalente RSVpreF, llevado a cabo entre 2018 y 2019, se aleatorizaron en fase I/II 618 adultos de 18 a 49 años para recibir placebo o la vacuna en concentraciones de 60, 120 o 140  $\mu\text{g}$  con o sin el adyuvante de hidróxido de aluminio para evaluar la seguridad e inmunogenicidad<sup>89</sup>. En sus tres presentaciones los títulos de anticuerpos neutralizantes al mes de la vacunación fueron superiores a los asociados con la protección proporcionada por palivizumab en los lactantes de alto riesgo. El aumento del incremento medio de los títulos osciló, según la dosificación, entre 10,6-16,9 para VRS-A y de 10,3-19,8 para VRS-B, que se mantuvieron a los 12 meses entre 3,9-5,2 y 3,7-5,1, respectivamente.

Otro estudio en fase I/II llevado a cabo entre 2018 y 2020 incluyó a 1.150 participantes de 50 a 85 años que recibieron la vacuna en distintas concentraciones de antígeno con/sin el adyuvante de hidróxido de aluminio y con/sin vacuna antigripal inactivada estacional de carga estándar o alta, según la edad del vacunado, administrada concomitantemente<sup>90</sup>. Todas las formulaciones de RSVpreF con/sin vacuna antigripal desencadenaron una robusta respuesta neutralizante al mes de recibir la vacuna, con títulos al mes y a los doce meses que variaron entre 6,9-14,9 y 2,9-4,5, respectivamente, respecto de la situación basal. Las respuestas a los antígenos gripales en todas las edades fueron inferiores en la coadministración, especialmente en los que recibieron la vacuna antigripal de 15 microgramos de hemaglutinina. La interferencia inmune se postula como debida a que la proteína F en configuración de prefusión es un antígeno relativamente inmunodominante.

A la vista del perfil de seguridad y de la inmunogenicidad, se seleccionó la presentación de 120  $\mu\text{g}$  de antígeno sin el adyuvante de hidróxido de aluminio. En adultos de 65 a 85 años que recibieron la vacuna RSVpreF la adición de un agonista de los T cell receptor-like al  $\text{Al}(\text{OH})_3$  no mejoró las respuestas inmunes humorales y celulares respecto de las formulaciones tradicionales de la vacuna<sup>91</sup>. En un estudio de fase IIa<sup>92</sup>, y para disponer de una prueba de concepto antes del inicio de la fase III, se evaluó la eficacia de la vacuna en una prueba experimental de provocación con la cepa RSV-A Memphis 37b<sup>93</sup> en adultos de 18 a 50 años a los 28 días de la recepción de RSVpreF. Doce días más tarde la eficacia frente a la infección sintomática confirmada fue del 86,7% (53,8-96,5) con una carga vírica nula respecto de los vacunados con placebo. El aumento de la media geométrica de los títulos neutralizantes frente a RSV-A a los 28 días llegó a 20,5 (16,6-25,3) en el grupo RSVpreF y a 1,1 en el placebo. Tras la provocación los anticuerpos de unión no vacunales frente a VRS aumentaron en el grupo placebo, pero no en el grupo RSVpreF, lo que confirmó la protección mediada por la vacuna.

El ensayo clínico fase III, RENOIR, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo evaluó la seguridad y eficacia de la vacuna en la primera temporada entre agosto de 2021 y julio de 2022 en la prevención de ETRI asociada al VRS en personas de 60 o más años que recibieron una dosis de vacuna con 120  $\mu\text{g}$  (60 de VRS-A y 60 de VRS-B) o placebo<sup>94</sup>.

Los dos *endpoints* primarios fueron la eficacia de la vacuna frente a ETRI asociada a VRS con al menos dos o al menos tres signos o síntomas (tos, jadeo, expectoración, dificultad para respirar o taquipnea) mientras que el secundario fue el de eficacia frente a IRA (odinofagia, tos, rinorrea, congestión nasal, jadeo, expectoración o dificultad para respirar) asociada a VRS.

En el análisis preliminar incluyó 34.284 individuos, habían recibido la vacuna (17.215) o placebo (17.069). De los 34.284 participantes, 1.928 (5,6%) tenían  $\geq$  80 años, 10.919 (31,8%) tenían de 70-79 años y 21.437 (62,5%) entre 60-69 años. 17.698 (51,6%) tenían al menos una condición de riesgo entre las que se incluía: 6.508 (19,0%) diabetes, 3.049 (8,9%) asma, 2.092 (6,1%) EPOC y 600 (1,8%) ICC. La eficacia vacunal frente al primer episodio de enfermedad del tracto respiratorio inferior con



al menos dos signos o síntomas fue del 66,7% (IC 96,66%: 28,8-85,8) y del 85,7% (IC 96,66%: 32,0-98,7) para ese mismo cuadro, pero con al menos tres signos o síntomas (Tabla 10). Por grupos de edad y para dos o más síntomas la eficacia se expresa en la Tabla 11 y en la Tabla 12 según condiciones de riesgo preestablecidas. Frente al primer episodio de IRA la eficacia vacunal se situó en el 62,1% (IC 95%: 37,1-77,9) (Tabla 13).

**Tabla 10. Eficacia de la vacuna RSVpreF frente a primer episodio de ETRI con  $\geq 2$  o  $\geq 3$  síntomas causada por VRS. 1ª temporada**

<i>Desenlace (Endpoint)</i>	<b>RSVpreF Casos (%) Tasa de incidencia/1.000/año</b>	<b>Placebo Casos (%) Tasa de incidencia/1.000/año</b>	<b>Eficacia (%) (IC 96,6%)</b>
<b>1º episodio <math>\geq 2</math> síntomas</b>	11 (0,1) 1,2	33 (0,2) 3,6	66,7 (28,8-85,8)
<b>1º episodio <math>\geq 3</math> síntomas</b>	2 (<0,1) 0,2	14 (0,1) 1,5	85,7 (32,0-98,7)

*Adaptado de Walsh et al.*<sup>94</sup>.

**Tabla 11 Eficacia de la vacuna RSVpreF frente a primer episodio de ETRI con  $\geq 2$  síntomas por grupos de edad y causada por VRS. 1ª temporada**

<b>Edad (años)</b>	<b>RSVpreF</b>		<b>Placebo</b>		<b>Eficacia (%) (IC 96,6%)</b>
	<b>n</b>	<b>N</b>	<b>n</b>	<b>N</b>	
<b>60-69</b>	8	10.176	19	10.191	57,9 (-7,4 a 85,3)
<b>70-79</b>	2	5.207	9	5.196	77,8 (-18,7 a 98,1)
<b><math>\geq 80</math></b>	1	923	5	921	80,0 (-104,3 a 99,7)

*Adaptado de Walsh et al.*<sup>94</sup>.

**Tabla 12 Eficacia de la vacuna RSVpreF frente a primer episodio de ETRI causada por VRS y con  $\geq 2$  síntomas en personas con condiciones de alto riesgo VRS\*. 1ª temporada**

<b>Subgrupo Condiciones</b>	<b>RSVpreF</b>		<b>Placebo</b>		<b>Eficacia (IC 96,6%)</b>
	<b>n</b>	<b>N</b>	<b>n</b>	<b>N</b>	
<b>Ninguna</b>	5	7.992	17	7.912	70,6 (10,7-92,4)
<b><math>\geq 1</math></b>	6	8.314	16	8.396	62,5 (-8,4 a 89,1)
<b><math>\geq 1</math> cardiopulmonar</b>	4	2.420	6	2.498	33,3 (-213,7 a 87,9)

*Adaptado de Walsh et al.*<sup>94</sup>. \*Incluye tabaquismo, diabetes, enfermedad pulmonar, enfermedad cardíaca, hepática y renal.

**Tabla 13 Eficacia de la vacuna RSVpreF frente al primer episodio de IRA causada por VRS. 1ª temporada**

	<b>RSVpreF Casos (%) Tasa de incidencia/1.000/año</b>	<b>Placebo Casos (%) Tasa de incidencia/1.000/año</b>	<b>Eficacia (%) (IC 96,6%)</b>
<b>1º episodio <math>\geq 2</math> síntomas</b>	22 (0,1) 2,4	58 (0,4) 6,3	62,1 (37,1-77,9)

*Adaptado de Walsh et al.*<sup>94</sup>.

Frente a la ETRI grave causada por VRS, definida como al menos uno de los siguientes criterios: hospitalización, suplementación de oxígeno o ventilación mecánica incluida CPAP, no se pudo calcular la eficacia en el análisis provisional por el insuficiente número de casos (ocurrieron dos casos en el grupo placebo)<sup>95</sup>.

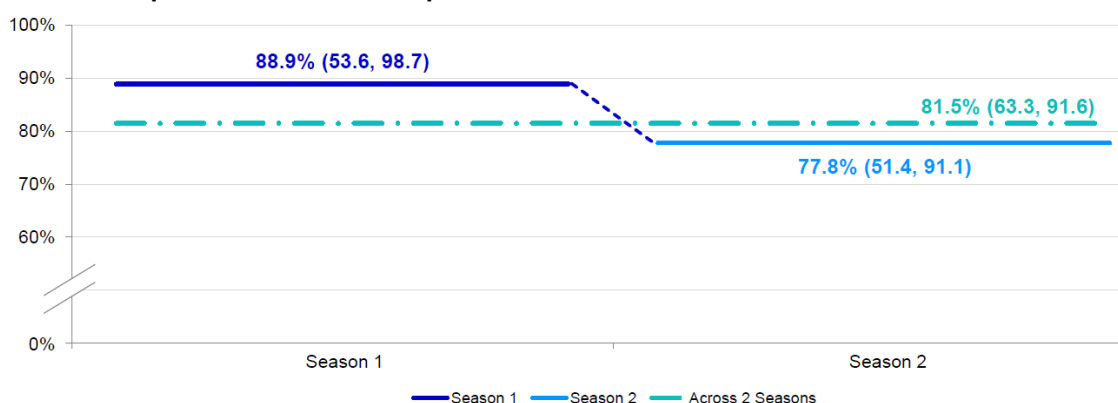
La eficacia vacunal total al final de la segunda temporada para ambos hemisferios, con un tiempo medio de seguimiento de 17,6 meses y frente a ETRI con 3 o más síntomas llegó al 81,5% (IC 95%: 63,3-91,6) en los de  $\geq 60$  años<sup>96</sup> (Tabla 14 y Figura 10). Por otro lado, se ha estimado en un 89% (IC 95%: 52-97) la efectividad vacunal ajustada en la primera temporada analizada mediante un estudio observacional de casos y controles retrospectivo frente a hospitalizaciones o visitas a urgencias en personas de sesenta o más años. En este mismo estudio el 57% de la población tenía 75 o más años, el 93% al menos una comorbilidad y el 14% estaban inmunodeprimidos<sup>97</sup>.

**Tabla 14 Eficacia de la vacuna RSVpreF en la primera y segunda temporada completa frente a varios endpoints, causados por VRS**

Periodo de evaluación	Eficacia (%) (IC 95%)		
	ETRI VRS $\geq 3$ síntomas	ETRI VRS $\geq 2$ síntomas	Enf. respiratoria aguda VRS
Primera temporada	88,9 (53,69-98,7)	65,1 (35,9-82,0)	62,2 (44,4-74,9)
Segunda temporada	77,8 (51,4-91,1)	55,7 (34,7-70,4)	36,9 (22,2-48,9)
Ambas temporadas	81,5(63,3-91,6)	58,8 (43,0-70,6)	44,3 (33,2-53,7)

Adaptado de Walsh E et al.<sup>96</sup>

**Figura 10 Eficacia frente a enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada a VRS con  $\geq 3$  síntomas empeorados o de nueva aparición**



Fuente: presentación reunión del ACIP 26 junio 2024<sup>97</sup>.

Actualmente se está evaluando en la EMA la solicitud de extensión de indicación de la vacuna a partir de 18 años en personas sanas.

### mRESVIA (mRNA-1345)

El estudio fase 1 aleatorio, ciego y controlado en individuos de 18 a 49 años con la vacuna mRNA-1345 preF evaluó la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna mRNA-1345 al (RSV) en adultos sanos entre 18 y 49 años. Se aleatorizaron 100 participantes para recibir una o tres dosis (50, 100 o 200  $\mu\text{g}$ ) de la vacuna o placebo, de los cuales 71 participantes recibieron un esquema de una inyección a concentraciones de 50, 100 o 200  $\mu\text{g}$  o de tres inyecciones de 100  $\mu\text{g}$  en esquema 1, 57 y 113 días. Al mes de recibir una dosis de vacuna se incrementaron los títulos de anticuerpos neutralizantes y de unión frente a VRS-A y VRS-B sin distintas respuestas inmunes en relación con la dosis de antígeno



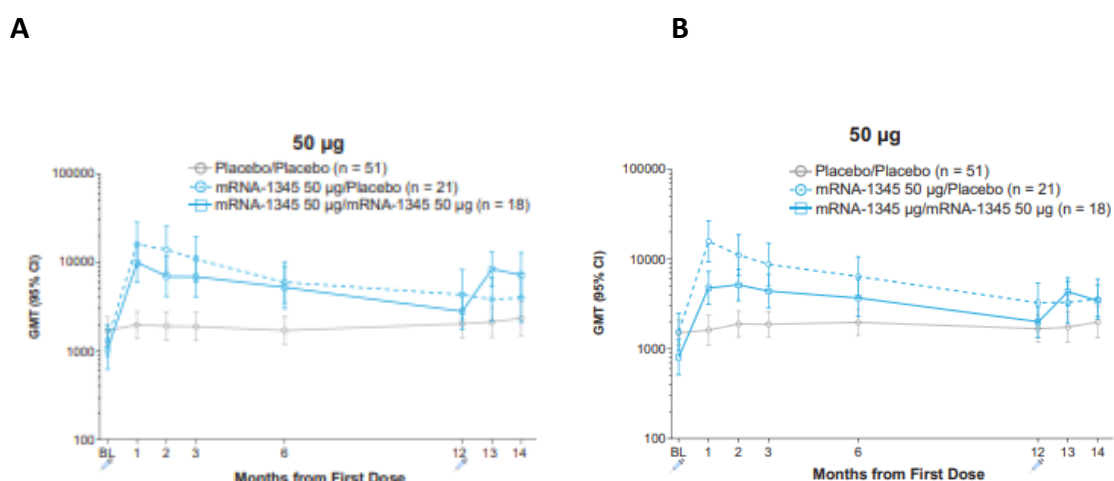
recibida. Los anticuerpos permanecieron por encima de los niveles basales hasta los seis meses y la administración de dosis adicionales de vacuna no indujeron respuestas anamnésicas<sup>98</sup>.

En otro estudio de fase 1 aleatorizado, ciego, controlado con placebo, se evaluó la persistencia de anticuerpos tras la dosis inicial y la inmunogenicidad después de la revacunación a los 12 meses en adultos de 65 a 79 años<sup>98</sup>. El estudio incluyó a 298 participantes de los cuales 239 recibieron una dosis de vacuna ARNm-1345 y de ellos, 99 recibieron una segunda dosis de la vacuna.

Una sola inyección de vacuna ARNm-1345 provocó respuestas de anticuerpos neutralizantes frente los subtipos VRS-A y VRS-B en todos los niveles de dosis utilizadas. Al mes de la vacunación, los GMT (media geométrica de los títulos, por sus siglas en inglés *geometric mean titers*) de anticuerpos neutralizantes fueron generalmente similares entre la dosis de 25, 50 y 100 µg pero menores en 12,5 µg. Se observó persistencia de anticuerpos neutralizantes por encima de niveles basales hasta 12 meses después para todas las dosis.

Tras administrar una segunda dosis a los 12 meses en este grupo de población de 65-79 años, los títulos de anticuerpos neutralizantes aumentaron a niveles similares, aunque numéricamente inferiores a los alcanzados tras la primera vacunación y con los IC del 95% superpuestos. Finalmente se seleccionó la dosis de 50 µg de ARNm-1345 para los ensayos de fase 2/3 (Figura 11)<sup>99</sup>.

**Figura 11 Cinética de anticuerpos neutralizantes frente a VRS-A (A) y VRS-B (B) basalmente, tras la primera dosis y tras revacunación a los 12 meses (tomada de Shaw et al.102 para 50 µg de ARNm (la dosis finalmente utilizada para el ensayo fase 2/3)**



El estudio fase II/III pivotal ConquerRSV incluyó 35.541 participantes de 60 o más años, de los cuales 17.793 recibieron la vacuna mRNA-1345. El 63% tenían entre 50-69 años, 30,9% entre 70-79 años y solo el 5,6% tenían 80 o más años. Asimismo, solo el 6,95% presentaban factores de riesgos para ETRI y el 39,3% tenían alguna condición de interés que incluía: enfermedad renal o hepática avanzada, EPOC, diabetes, ICC o enfermedad crónica respiratoria<sup>100</sup>. Los dos *endpoints* primarios fueron la eficacia de la vacuna frente a ETRI por VRS con  $\geq 2$  y  $\geq 3$  síntomas, entre los que se incluía: dificultad respiratoria, tos (y/o fiebre  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ), sibilancias y/o estertores y/o roncus, expectoración, taquipnea ( $\geq 20$  respiraciones/min), hipoxemia, dolor torácico pleurítico durante al menos 24 horas.

En este estudio se observó una eficacia frente a la ETRI con al menos dos síntomas del 83,7%, frente a tres síntomas al 82,4% y al 68,4% para la enfermedad respiratoria aguda (Tabla 15)<sup>100</sup>. El tiempo promedio de seguimiento fue de 3,7 meses (rango: 1 a 379 días), con 7.216 (20,4%) fueron seguidos al menos 6 meses. La eficacia según edad, comorbilidades o situación de fragilidad se representa en

la Tabla 16. Se observó protección en todos los subgrupos definidos según la edad y las condiciones coexistentes<sup>100</sup>.

**Tabla 15 Eficacia de la vacuna mRNA-1345 para ETRI con  $\geq 2$  síntomas,  $\geq 3$  síntomas o Enfermedad respiratoria aguda (IRA), causada por VRS**

Desenlace (Endpoint)	Casos, n (%)		Eficacia (%) (IC 95,88% o 96,36%)
	mRNA-1345 (n= 17.752)	Placebo (n= 17.516)	
ETRI VRS $\geq 2$ síntomas	9 (0,05)	55 (0,31)	83,7 (66,0-92,2)*
ETRI VRS $\geq 3$ síntomas	3 (0,2)	17 (0,10)	84,2 (34,8-95,3)**
Enfermedad respiratoria inferior aguda	26 (0,15)	82 (0,47)	68,4 (50,9-79,7)*

Adaptado de Wilson E et al.<sup>100</sup>. Seguimiento medio 3,7 meses. \*IC 95,88%, \*\*IC 96,36%.

**Tabla 16 Eficacia de la vacuna mRNA-1345 para ETRI con  $\geq 2$  síntomas por edad, comorbilidades y fragilidad, causada por VRS**

Subgrupos		episodios/expuestos		Eficacia (%) (IC 95%)
		mRNA-1345	Placebo	
Edad (años)	60-69	9/17.572	55/17.516	76,0 (48,0-88,9)
	70-79	1/5.440	22/5.416	95,4 (65,9-99,4)
	$\geq 80$	0/964	0/982	-----
Comorbilidades	Ninguna	7/12.377	38/12.431	81,6 (56,8-91,8)
	$\geq 1^*$	2/5.195	17/5.085	88,4 (49,9-97,3)
Fragilidad**	0-3	8/13.396	45/13.250	82,3 (62,5-91,7)
	$\geq 4$	0/3.781	6/3.858	-----

Adaptado de Wilson E et al.<sup>100</sup> Seguimiento medio 3,7 meses. \*EPOC, ICC, enfermedad respiratoria crónica, asma, diabetes, hepatopatía avanzada, nefropatía avanzada. \*\*Según 17 puntos de Edmonton Frailty Score<sup>101</sup>.

A los 8,6 meses de seguimiento la eficacia frente a la ETRI con, al menos 2 y 3 síntomas y frente a enfermedad respiratoria aguda llegó al 63,0% (IC 95%: 48,7-73,7), 53,9% (IC 95%: 37,3-78,2) y 53,9% (IC 95%: 40,5-64,3), respectivamente. La eficacia según edad, comorbilidades o situación de fragilidad se representa en la Tabla 17.

**Tabla 17 Eficacia de la vacuna mRNA-1345 frente a ETRI con  $\geq 2$  síntomas por edad, comorbilidades y fragilidad, causada por VRS**

Subgrupos		episodios/expuestos		Eficacia (%) (IC 95%)
		mRNA-1345	Placebo	
Edad (años)	60-69	31/11.219	77/11.170	60,1 (39,5-73,7))
	70-79	10/5.464	45/5.439	78,1 (53,3-88,9)
	$\geq 80$	6/1.429	5/1.436	NE
Comorbilidades	Ninguna	31/12.751	76/12.796	59,5 (38,5-73,4)
	$\geq 1^*$	16/5.361	51/5.429	69,3 (46,1-82,5)
Fragilidad**	0-3	37/13.417	104/13.274	65,0 (49,0-75,9)
	$\geq 4$	9/3.817	17/3.884	46,5 (-20,0 a 76,2)

Adaptado de presentación reunión ACIP 29 febrero 2024<sup>102</sup>. Seguimiento medio a 8,6 meses. \*EPOC, ICC, enfermedad respiratoria crónica, asma, diabetes, hepatopatía avanzada, nefropatía avanzada. \*\*Según 17 puntos de Edmonton Frailty Score<sup>101</sup>

A los 18 meses de seguimiento la eficacia de la vacuna mRNA-1345 frente a la ETRI grave en las personas de sesenta o más años llegó al 56,7%<sup>103</sup>. Frente a la ETRI con dos o más síntomas se refleja en la Tabla 18.

**Tabla 18 Eficacia de la vacuna mRNA-1345 para ETRI con  $\geq 2$  síntomas,  $\geq 3$  síntomas, causada por VRS**

Desenlace (Endpoint)	Casos, n (%)		Eficacia (%) (IC 95%)
	mRNA-1345 (n= 18.851)	Placebo (n=18.1326)	
ETRI VRS $\geq 2$ síntomas	113 (0,6%)	225 (1,2%)	50,3 (37,5-60,7)
ETRI VRS $\geq 3$ síntomas	46 (0,3%)	91 (0,5%)	49,9 (27,8-65,6)

Adaptado de presentación reunión ACIP Junio 2024<sup>103</sup>. Seguimiento medio a 18 meses.

## Efectividad

Los *Centers for Disease Control and Prevention* de los EE.UU. han realizado varios estudios observacionales<sup>103</sup> con distinta metodología para calcular la efectividad de las vacunas de proteínas recombinantes en la temporada 2023-24, entre 1 de octubre 2023 y 31 de marzo de 2024 en personas de 60 años o más, en la primera temporada de VRS en la que se ha vacunado a esta población con una cobertura que alcanzó el 24%. Uno de ellos es el *IVY Network* llevado a cabo en 26 hospitales que analizó la efectividad conjunta de Arexvy y Abrysvo en un estudio de casos y controles test negativo<sup>104,105</sup>. La efectividad frente a hospitalizaciones fue similar para los de 60 a 74 años (75%. IC 95%: 31-91) y para los de 75 o más años (76%. IC 95%: 40-91). Los estudios incluyeron un 24,2% de personas inmunodeprimidas<sup>104,105</sup>.

Un segundo estudio, *VISION Multi-Site Network of Electronic Health Record*, con un diseño similar al anterior e incluyendo también a ambas vacunas, pero recopilando datos de 245 servicios de urgencias y 230 hospitales, la efectividad en personas inmunocompetentes de 60 o más años para prevenir hospitalizaciones fue del 80% (IC 95%: 71-85) y del 81% (IC 95%: 52-92) para evitar patología grave<sup>a</sup>. La efectividad frente a hospitalizaciones descendió no significativamente del 90% (IC 95%: 79-95) en los primeros 59 días al 73% (IC 95%: 60-82) a partir de los 62 días tras vacunación. En personas de 75 o más años y para ese desenlace llegó al 79% (IC 95%: 68-86) con diferencias no significativas, en los de sesenta o más años, para Arexvy (83%; IC 95%: 73-89) o Abrysvo (73%; IC 95%: 52-85). En inmunodeprimidos la efectividad frente a hospitalizaciones fue del 73% (IC 95%: 48-85) para el global de ambas vacunas<sup>104,106</sup>.

Un tercer estudio, *Veterans Health Administration (VHA)*, realizado entre septiembre 2023 y marzo 2024 en 172 establecimientos sanitarios en individuos de 60 o más años y con un diseño que emulaba a un ensayo clínico aleatorio, encontró una efectividad de ambas vacunas frente a hospitalizaciones del 82% (IC 95%: 69-89). Frente a una infección documentada por VRS en los de 80 o más años, la efectividad alcanzó el 72% (IC 95%: 59-81) y el 71% (IC 95%: 52-83) para inmunodeprimidos. En el análisis por tipo de vacuna, la efectividad frente a infección documentada por VRS en los de 60 o más años fue similar para Arexvy (77%; IC 95%: 64-85) y para Abrysvo (77%; IC 95%: 70-82)<sup>104</sup>.

### 4.1.2. Seguridad de las vacunas frente a VRS en adultos

Arexvy tiene un buen perfil de seguridad, basado en más de 15.000 adultos que recibieron una dosis de la vacuna. Las reacciones adversas notificadas más frecuentes fueron dolor en el lugar de la

<sup>a</sup> Ingreso en cuidados intensivos y/o fallecimiento

inyección (61%), fatiga (34%), mialgia (29%), cefalea (28%) y artralgia (18%). Estas reacciones fueron normalmente de intensidad leve o moderada, resolviéndose en unos días tras la aparición. Como es habitual, en general la reactividad disminuye con la edad<sup>14</sup>. En uno de los estudios de fase III se notificó un caso de síndrome de Guillain-Barré que apareció 9 días tras la administración de la vacuna. Se evaluó como posiblemente relacionado con la vacunación<sup>107</sup>.

Abrysvo tiene un buen perfil de seguridad, basado en más de 17.000 adultos mayores que recibieron una dosis de la vacuna. La reacción adversa notificada más frecuente fue dolor en el lugar de vacunación (11%)<sup>13</sup>. La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve a moderada, resolviéndose en 1-2 días tras su aparición. En el estudio de fase III en mayores se notificó un caso de síndrome de Guillain-Barré y un caso de síndrome de Miller-Fisher que aparecieron a los 7 y 8 días tras la administración de la vacuna, respectivamente. Se evaluaron como posiblemente relacionados con la vacunación<sup>108</sup>. En el estudio de fase III también se notificó un caso de reacción de hipersensibilidad que apareció 8 horas tras la administración de la vacuna.

En el desarrollo clínico de Arexvy y Abrysvo se identificó el riesgo de desarrollar síndrome de Guillain-Barré como un riesgo potencial asociado a estas dos vacunas.

En EE.UU. se han administrado 10,6 millones de dosis de estas vacunas (7,2 millones de Arexvy y 3,4 millones de Abrysvo) en adultos de  $\geq 60$  años en la temporada 2023-24, entre el 3 de mayo de 2023 al 14 de abril de 2024. Se realizó un seguimiento de la seguridad de las mismas para evaluar este riesgo potencial y el perfil de seguridad de estas dos vacunas a través del sistema de vigilancia pasiva VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*) y V-SAFE de vigilancia activa. En VAERS se reportaron 28 casos de síndrome de Guillain-Barré tras vacunación que cumplían los criterios de definición. Se estimó una tasa de notificación de casos de Guillain-Barré por millón de dosis de administradas superior a lo esperado (5 casos por millón de dosis para Abrysvo y 1,5 para Arexvy)<sup>109</sup>. La tasa de notificación esperada se estimó utilizando los datos de VAERS tras vacunación en personas de 65 o más años con vacunas ARNm de COVID-19 y eran 0,43 casos por millón de dosis administradas de Comirnaty y 0,54 casos para Spikevax.

Esta señal de seguridad se va a seguir estudiando por las autoridades reguladoras con los sistemas de farmacovigilancia y estudios de postautorización.

En general el perfil de seguridad de ambas vacunas en este estudio fue similar a lo observado en ensayos clínicos y reflejado en las correspondientes fichas técnicas.

mRESVIA tiene un buen perfil de seguridad, basado en datos de más de 18.000 adultos mayores de 60 años que recibieron una dosis de la vacuna. La reacción adversa más frecuente fue dolor en el lugar de la inyección (55,9%) seguida de fatiga (30,8%), cefalea (26,7%), mialgia (26,6%) y artralgia (21,7%). La mayoría de las reacciones locales y sistémicas fueron de intensidad leve, ocurrieron entre 1 y 2 días tras la administración de la vacuna y se resolvieron en 1 a 2 días tras su aparición. En el ensayo pivotal se notificó un evento adverso grave de parálisis facial que apareció a los 5 días tras la administración de la vacuna y fue valorado como relacionado con la vacunación.

#### 4.1.3. Coadministración con otras vacunas

Arexvy, de acuerdo con su ficha técnica, puede administrarse concomitantemente en lugares anatómicos diferentes con las vacunas inactivadas frente a la gripe estacional, tanto de dosis estándar como de dosis alta, adyuvadas o no. Esto se ha estudiado en varios estudios donde se ha observado un perfil de seguridad similar al de administración separada<sup>83</sup>. Algunos estudios de coadministración con Arexvy, han mostrado en el grupo de coadministración de las dos vacunas se observaron títulos de anticuerpos neutralizantes para VRS-A y B inferiores y títulos de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación para la gripe A y B inferiores en comparación con el grupo de administración por separado. No se conoce la repercusión clínica de estos hallazgos. En otros estudios, sin embargo, no se ha observado una interferencia significativa, sino que se han cumplido

con los criterios de no inferioridad establecidos y se ha observado una respuesta inmune similar<sup>83,107,110,111</sup>.

Asimismo, actualmente hay estudios en marcha de seguridad e inmunogenicidad de la coadministración de RSVPreF3 (Arexvy) con la vacuna antineumocócica conjugada de 20 serotipos (PVC20)<sup>88,112</sup>, la vacuna frente herpes zóster<sup>113</sup> y la vacuna COVID-19<sup>83</sup>.

La vacuna RSVpreF (Abrysvo) se ha estudiado su coadministración con la vacuna de la gripe y dTPa, esta última en embarazadas. Respecto a vacuna frente gripe, se han realizado estudios de coadministración con dos vacunas tetravalentes inactivada una adyuvada y otra no adyuvada en personas de 50 o más años. En uno de los estudios de coadministración se observaron títulos de anticuerpos neutralizantes para VRS-A y B inferiores y títulos de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación para la gripe A y B inferiores en comparación con el grupo de administración por separado. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos<sup>90</sup>. En el otro estudio de coadministración sí se alcanzaron los criterios de no-inferioridad para todos los componentes<sup>114</sup>. De acuerdo con la ficha técnica, se pueden administrar concomitantemente ambas vacunas.

En relación a la vacuna dTpa en el estudio fase IIb, donde se estudió la seguridad e inmunogenicidad de la coadministración con la vacuna RSVpreF (Abrysvo), se observó una menor respuesta inmune frente a los antígenos pertactina, fitohemaglutinina filamentosa y toxina pertussis en la administración concomitante en comparación con la administración separada y no cumplió los criterios de no inferioridad. Se desconocen las razones para esta interferencia al igual que la relevancia clínica de este hallazgo. Sin embargo, se cumplieron los criterios de no inferioridad en cuanto a respuesta inmune inducida cuando se administró de forma concomitante con dTpa en mujeres sanas no embarazadas, para VRS-A, VRS-B, difteria y tétanos comparado a las inducidas por ambas vacunas administradas por separado. Respecto a su seguridad no se observaron diferencias entre ambos grupos.<sup>115</sup>

Respecto de mRESVIA, se está estudiando su administración concomitante con la vacuna de la gripe y con vacuna COVID-19<sup>116</sup>. A fecha de elaboración del documento todavía no se han publicado resultados del mismo.

## 4.2. Otras vacunas

### - Vacuna no replicante modified vaccinia virus Ankara (MVA-BN-RSV)

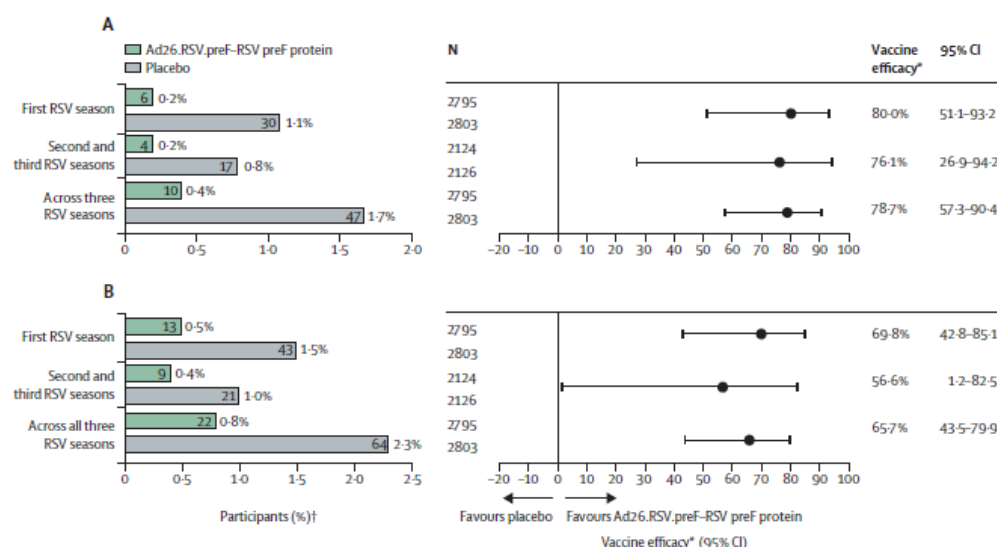
El laboratorio Bavarian Nordic ha publicado datos de seguridad e inmunogenicidad de la fase III del ensayo clínico de su vacuna MVA-BN-RSV en adultos de 60 o más años, con o sin patologías subyacentes, que recibieron una dosis de vacuna o de placebo siendo seguidos a lo largo de la temporada 2022-2023. La vacuna de plataforma vectorial codifica múltiples proteínas internas y externas de los subtipos A y B. Los dos *endpoints* primarios fueron la enfermedad del tracto respiratorio inferior causada por VRS con  $\geq 2$  o  $\geq 3$  síntomas. Se incluyeron en el análisis final en el ensayo 18.348 participantes. La eficacia de la vacuna fue del 42,9% (IC 95%: -16.1; 71.9) y del 59% (IC 95%: 34.7; 74.3) frente a la enfermedad con  $\geq 3$  o  $\geq 2$  síntomas, respectivamente, con lo no se cumplió uno de los objetivos primarios. Los títulos de anticuerpos neutralizantes frente a los dos subtipos se incrementaron en 1,7 y en 2,9 y 4,3 para los anticuerpos IgG e IgA específicos para VRS, respectivamente. La reactogenicidad de la vacuna se clasificó entre leve y moderada<sup>119</sup>.

### - Vacuna Ad26.RSV.preF-RSV preF protein (Janssen)

Como ya se expuso en el documento “Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a VRS para la temporada 2023-2024”<sup>117</sup>, hay otra estrategia de inmunización que consiste en utilizar un adenovirus 26 no replicante (Ad26) que codifica la proteína F estabilizada en conformación de prefusión de una cepa A2 de VRS (Ad26.RSV.preF) y que se combina con la proteína preF para configurar la vacuna Ad26.RSV.preF-RSV preF protein.

Aunque en marzo de 2023 la compañía Janssen comunicó que interrumpía el ensayo clínico fase III EVERGREEN, continuación del CYPRESS, se han publicado muy recientemente datos de inmunogenicidad y eficacia en la fase IIb del estudio CYPRESS a lo largo de tres temporadas (hasta abril 2022) en personas de 65 o más años<sup>118</sup>. A lo largo de las mismas, con 2.795 vacunados y 2.803 en el grupo placebo, la eficacia vacunal en prevenir ETRI al VRS fue del 78,7% (IC 95%: 57,3-90,4) y del 65,7% (IC 95%: 43,5-79,9) en prevenir la IRA de vías respiratorias superiores o inferiores de nueva aparición o un empeoramiento asociado a VRS. Adicionalmente la eficacia en prevenir la ETRI en las temporadas 2 y 3 (76,1% con IC 95%: 26,9-94,2) fue similar a la observada durante la primera temporada (80,0 con IC 95%: 51,5-93,2) (Figura 12).

**Figura 12 Eficacia vacunal para la prevención de la ETRI (A) y para cualquier IRA (B) causadas por VRS durante la primera, segunda, tercera y en las tres temporadas**



Adaptado de Falsey AR et al.<sup>118</sup>

### 4.3. Conclusiones

1. En la UE actualmente hay autorizadas tres vacunas, Abrysvo (RSVprf), Arexvy (RSVPrf3) y mRESVIA (ARNm-1345) para personas de 60 y más años de edad para la prevención de ETRI causada por VRS; Abrysvo está indicada también para la vacunación de mujeres embarazadas y Arexvy además está indicada para personas con condiciones de riesgo entre 50 y 59 años. La posología aprobada para las tres vacunas es de una sola dosis.
2. Las tres vacunas presentan buenos datos de eficacia para la prevención frente a ETRI, el nivel de protección es elevado durante los primeros meses tras una dosis. Los títulos de anticuerpos neutralizantes posvacunales decaen en los meses siguientes tras la primera dosis. En las vacunas de proteínas se ha observado que una segunda dosis al año o a los dos años no recupera los títulos observados tras la primera dosis.
3. Los ensayos clínicos de las vacunas no estimaron eficacia frente a hospitalización y mortalidad. Sin embargo, varios estudios observacionales en EE.UU. tras la utilización de las vacunas de proteínas en la temporada 2023-24, han comunicado los primeros datos de efectividad frente a hospitalización entre el 70-80% en función del grupo de edad y si eran inmunocompetentes o inmunodeprimidos.
4. En términos de seguridad, las tres vacunas han mostrado un perfil favorable, siendo los eventos adversos más frecuentes observados tras la vacunación dolor en lugar de la inyección y malestar. Sin embargo, se ha observado un aumento en la tasa de notificación



de casos de síndrome de Guillain-Barré tras la administración de las vacunas de proteínas recombinantes, Abrysvo y Arexvy. Este riesgo no ha sido detectado con mRESVIA.

5. Las vacunas frente a VRS se pueden coadministrar junto a otras vacunas no estacionales (herpes zóster, neumococo). No se dispone de datos de coadministración con vacunas frente COVID-19. Respecto a la vacuna frente a la gripe se dispone de datos de coadministración con vacunas inactivadas, tanto de dosis estándar como de dosis alta, adyuvadas o no. En algunos estudios se ha observado una respuesta inmune frente a ambos patógenos (VRS y virus de la gripe) algo menor con la coadministración, pero se desconoce su relevancia clínica.

## 5. Repercusiones de la modificación del calendario de vacunación

La introducción de un programa de vacunación frente a VRS en una serie de cohortes o en ciertos grupos de riesgo en población adulta podría originar una serie de repercusiones de diferente relevancia. Estas dependerán, en gran parte, de las decisiones finales en cuanto a la logística para la implantación de la medida, el número total de personas a vacunar y el porcentaje de cobertura alcanzada.

Es necesario establecer el objetivo principal que se busca con la introducción de este programa, este podría ser evitar las infecciones y las hospitalizaciones, así como la mortalidad asociada a la infección por VRS. Se debe valorar el impacto que supone el incluir una nueva vacuna en el calendario sistemático en personas vulnerables ya sea por edad o por diferentes comorbilidades.

Otras cuestiones importantes abordarían el planteamiento de una vacunación estacional o anual, el de las revacunaciones periódicas o el de los grupos de edad recomendables para recibir la vacuna<sup>120</sup>. Dada la marcada estacionalidad de la epidemia de VRS y la caída de la efectividad vacunal con el paso del tiempo, la vacunación debería ser estacional y realizarse antes del inicio de la temporada de VRS<sup>35</sup>. Actualmente, la pauta de vacunación con cualquiera de las vacunas consta de dosis única, aunque se desconoce si será necesaria la revacunación y, en su caso, la frecuencia de las mismas.

Las vacunas autorizadas hasta el momento están indicadas en personas a partir de 60 años de edad, y Arexvy en personas con condiciones de riesgo de 50 a 59 años de edad, que son los grupos de población en los que se observa el aumento de gravedad de la infección por VRS. Se deberá tener en cuenta la carga de enfermedad y gravedad de la misma en las diferentes cohortes de edad a la hora de establecer una recomendación por grupos de edad.

Será necesario realizar campañas de promoción específicas para formar e informar tanto al personal sanitario como a la población diana, la pertinencia de este programa de vacunación e intentar obtener, con ello, unas altas coberturas.

Por ahora solo se ha introducido la vacunación poblacionalmente en EE.UU. en la temporada 2023-24, habiéndose alcanzado una cobertura del 24,4%<sup>121</sup>. A continuación, se presenta un resumen de las recomendaciones nacionales de vacunación a partir de la temporada 2024-25 en países seleccionados de renta alta hasta la fecha de elaboración del documento. En algunos de estos países si bien se recomienda la vacunación, ésta no se financia (Tabla 19). Hasta ahora ninguno de los países donde se han emitido recomendaciones han abordado la cuestión de las revacunaciones. Los países incluidos en la Tabla 19 no hacen distinción por producto comercial.

**Tabla 19. Recomendaciones nacionales de vacunación frente a VRS en adultos en países seleccionados de renta alta**

<b>País</b>	<b>Recomendación nacional</b>
<b>Australia</b> <sup>122</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥75 años</li> <li>• 60-74 años con condiciones de riesgo de enfermedad grave por VRS</li> </ul>
<b>Austria</b> <sup>123</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥60 años</li> <li>• ≥18 años con condiciones de riesgo de enfermedad grave por VRS</li> </ul>
<b>Alemania</b> <sup>124</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥75 años</li> <li>• 60-74 años con condiciones de riesgo de enfermedad grave por VRS</li> </ul>
<b>Bélgica</b> <sup>125</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥60 años con condiciones de riesgo</li> </ul>
<b>Canadá</b> <sup>36</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥75 años, especialmente con condiciones de riesgo</li> <li>• ≥ 60 años institucionalizados en centros de mayores y de cuidados crónicos</li> <li>• 60-74 años (mediante decisión individualizada compartida médico-paciente)</li> </ul>
<b>Dinamarca</b> <sup>126</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥60 años con EPOC</li> </ul>
<b>EE.UU.</b> <sup>127</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥75 años</li> <li>• 60-74 años con condiciones de riesgo</li> </ul>
<b>Francia</b> <sup>128</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥75 años</li> <li>• ≥65 años con patologías respiratorias crónicas (en particular EPOC) o patologías cardíacas (en particular ICC) susceptibles de descompensarse durante una infección por VRS</li> </ul>
<b>Grecia</b> <sup>129</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥75 años</li> <li>• 60-74 años con condiciones de riesgo</li> </ul>
<b>Irlanda</b> <sup>130</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 65 años</li> </ul>
<b>Noruega</b> <sup>131</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥60 años con condiciones de riesgo</li> </ul>
<b>Nueva Zelanda</b> <sup>132</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥60 años</li> </ul>
<b>Polonia</b> <sup>133</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥60 años</li> </ul>
<b>Reino Unido</b> <sup>134,135</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 75 años</li> <li>• Captación de 75-79 años</li> </ul>
<b>Suecia</b> <sup>136</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥75 años</li> <li>• ≥60 años con condiciones de riesgo</li> </ul>

*\*En algunos de estos países a pesar de recomendarse la vacunación, ésta no se financia. No se especifica cuáles por no disponer de esta información para todos ellos.*

## 5.1. Repercusiones epidemiológicas

Será importante realizar vigilancia de las posibles variaciones epidemiológicas que la vacunación pueda ocasionar, tanto en la carga de la enfermedad por VRS y sus complicaciones, sobre todo en cuanto a consultas en atención primaria y urgencias, las hospitalizaciones, ingresos en UCI y fallecimientos. Una medida que podría ser de utilidad podría ser la implantación del uso de test antigénicos rápidos para la detección del VRS en consultas de atención primaria, lo que ayudaría, además desde el punto de vista asistencial, a la vigilancia epidemiológica. Es importante disponer de los medios necesarios para garantizar una adecuada vigilancia epidemiológica para poder conocer las repercusiones.

El VRS es una causa importante de infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores, como agente único y junto a patógenos bacterianos. Un estudio en Reino Unido estimó que el 2,1% de las



prescripciones de antibióticos por atención primaria son atribuibles a infecciones por VRS, equivalente a unas 640.000 prescripciones anuales de las cuales alrededor de 149.078 (IC 95%: 93.733-206.045) eran a personas  $\geq 75$  años<sup>137</sup>. Por tanto, al igual que ocurre con vacunaciones frente a otros virus, como la gripe o la COVID-19, con esta vacunación se podría esperar una reducción del consumo de antibióticos y en las resistencias antimicrobianas, que se debería vigilar.

La resistencia a los antimicrobianos representa una grave amenaza para la salud siendo el consumo excesivo humano y animal de los mismos una fuente importante de presión selectiva que contribuye a su aparición y expansión. Por ello, las estrategias tendentes a reducir su uso innecesario suponen un aspecto importante en las políticas de uso racional de antibióticos.

En personas con comorbilidades sería oportuno estudiar si reduce los episodios de desestabilización de su enfermedad de base, la variación en la calidad de vida o el grado de dependencia.

Además de la repercusión en la infección por VRS, se debería analizar si tiene impacto sobre la epidemiología de otras infecciones en la población diana. En relación a las infecciones víricas diferentes a VRS, habría que vigilar el posible reemplazo que pudiera producirse, por una menor circulación del VRS debido a la vacunación. Respecto a las infecciones bacterianas, dado que se conoce que la infección por VRS predispone a infecciones bacterianas, podría producirse una disminución de patologías de origen bacteriano posible o confirmado, sobre todo neumonías.

Otro aspecto importante a tener en cuenta es la posible evolución antigénica del virus como consecuencia de la presión selectiva que supone una mayor inmunidad poblacional por vacunación. Para ello, es importante mantener una vigilancia virológica continuada a lo largo de toda la temporada epidémica que incluya la caracterización de los virus aislados.

## 5.2. Repercusiones logísticas

La incorporación de una vacunación sistemática obliga a planificar su implantación, para conseguir los mejores resultados posibles, tanto en la aceptación por parte de la población diana como de los profesionales implicados, y que se reflejará en la cobertura alcanzada, así como en el conocimiento de su efectividad y seguridad en la vida real. La implantación de un programa de vacunación siempre supone un aumento de la sobrecarga asistencial en las consultas de atención primaria, tanto para llevar a cabo una adecuada información sobre esta medida a todos los usuarios de la población diana, como para la puesta en práctica de todos los componentes del acto vacunal.

La realización de estrategias de captación activa, si fuera necesario, también ocasionaría un aumento de dicha carga asistencial.

La llegada de una nueva vacuna repercute logísticamente en cuanto al almacenamiento y distribución de las dosis, así como en el manejo, planificación y evaluación. En este sentido, será importante valorar el tipo de presentación, el cartonaje, si las cajas fueran monodosis o multidosis, y si lleva la aguja incorporada. La presentación de la vacuna también influye en la carga asistencial y en la duración de dicho acto, siendo más sencillo si se presenta como jeringa precargada lista para usar, que, si es un vial para aspirar, o si hay que reconstituir dos preparados diferentes (ej. antígeno y adyuvante).

Las dos vacunas actualmente comercializadas, Arexvy y Abrysvo, requieren reconstitución, lo que supone un aumento de la carga de trabajo y mayor riesgo de cometer errores de administración en el caso de una administración estacional en forma de campaña. La tercera vacuna, mRESVIA, todavía no comercializada en España, tiene una presentación en forma congelada, y requiere la descongelación previa a su uso. Esto tiene un impacto en el almacenamiento y planificación de la campaña de administración.

### 5.3. Repercusiones de la implantación con las vacunas del calendario de vacunación

Al ser una enfermedad infecciosa con un marcado carácter estacional, se estima oportuno que su aplicación se centre en la campaña vacunal de otoño-invierno, junto a la vacunación frente a la gripe y la COVID-19. Por tanto, hay que tener en cuenta que en la población diana que finalmente se decida para la vacunación frente a VRS, tendría que recibir como mínimo tres pinchazos, que podría llegar a cuatro si la persona es candidata para la vacunación antineumocócica, e incluso cinco si también tiene indicada la vacunación frente a herpes zóster. La aceptabilidad de 3 o 4 pinchazos en la población infantil, como por ejemplo en la visita de los 2 o los 4 meses, es actualmente excelente (más del 95% de cobertura), pero en adultos suele ser más complicado. La introducción de esta estrategia de vacunación estacional frente a VRS puede repercutir negativamente en la vacunación frente a gripe o COVID-19, porque la persona rechaza la coadministración múltiple de vacunas y elija ciertas vacunas de las ofrecidas y rechaza otras. Este posible fenómeno debe ser monitorizado de forma estrecha, detectando y analizando los posibles factores que puedan intervenir en esas decisiones. Será muy importante la creación de un programa de divulgación a la población, y que los profesionales sanitarios comuniquen de forma adecuada la experiencia acumulada que hay demostrada sobre seguridad y efectividad de la coadministración de estas vacunas en adultos.

Dado que el VRS suele circular previamente a la aparición de la gripe, podría recomendarse iniciar la vacunación previamente a la vacunación antigripal; esto tendría la ventaja de que mejora la aceptación por no tener administración simultánea, pero conllevaría una nueva visita al centro de vacunación, en un periodo de tiempo en el que todavía no se asocia con la temporada invernal.

La realización de una campaña de vacunación sistemática en un momento diferente a la vacunación frente a gripe y COVID-19 no es aconsejable por el riesgo de saturación de los equipos de vacunación, a los que se les añadiría este pico de trabajo a los de la campaña estacional de otoño-invierno, la de rescate de lactantes nacidos fuera de temporada de VRS para nirsevimab, y las campañas de vacunación escolar existentes en muchas comunidades.

El seguimiento de la duración de la inmunidad tras la vacunación y la protección conferida frente a la enfermedad por VRS, tanto en los ensayos clínicos como en la vida real, también serán importantes, porque podría determinar la necesidad de una revacunación, a toda o parte de la población vacunada. Los programas en los que hay que realizar una revacunación no anualizada (ej. revacunación cada 2 o 3 años) o selectiva, conlleva riesgo de errores y olvido de la población a recibir esa dosis de revacunación, precisando un personal de enfermería estable y entrenado en vacunas.

### 5.4. Aceptación de la vacunación

Un aspecto importante para el impacto poblacional de la vacunación supone conseguir coberturas elevadas. La posibilidad de facilitar la administración de la vacuna puede ser una ventaja si se aprovecha la administración junto con otras vacunas que son estacionales como es el caso de la gripe y COVID-19 aprovechando la campaña. Sin embargo, la coadministración puede suponer también una desventaja por el miedo de la población a recibir varias vacunas simultáneamente; aspecto que es bien asumido cuando se trata de la población infantil pero que plantea dudas en los adultos y en los profesionales del área de adultos que no están tan acostumbrados a manejar la vacunación.

En una encuesta en línea realizada en EE.UU. sobre VRS en 2017 a 930 médicos de atención primaria, la mitad de los que respondieron (303/620) reportaron no haber o raramente haber tratado a ningún paciente con posible infección por VRS por lo que se excluyeron del análisis. El 57% de la mitad de los que respondieron y cuyas respuestas fueron evaluables (n=317) respondieron que raramente consideraban VRS como posible agente causal y el 73% consideraban el virus de la gripe más grave que VRS en personas de 50 o más años<sup>138</sup>.

En otra encuesta en EE.UU. en 800 adultos con enfermedad cardiovascular, pulmonar crónica o diabetes mellitus, mostró desconocimiento sobre VRS en el 57% de los encuestados. De los que sí que conocían VRS, el 33,7% estaban preocupados por ello, aunque el 67% no consideraba el VRS como un posible agente causal de infecciones respiratorias<sup>139</sup>.

En Francia se llevó a cabo una encuesta en 2.169 personas adultas entre noviembre y diciembre 2023 que evaluó el conocimiento de la población encuestada sobre el VRS y su nivel de aceptación de la vacunación. El 80% de los encuestados desconocían o apenas tenían información sobre VRS. De los encuestados, el 61% estaba a favor de la vacunación frente VRS en adultos, el 17% estaba indeciso y el 22% era desfavorable. Las personas más mayores no se declararon con más frecuencia a favor de esta vacunación<sup>140</sup>.

Una encuesta a más de 150 profesionales sanitarios de un hospital italiano en noviembre del 2023, mostró que más del 70% de los encuestados recomendarían la vacunación a sus pacientes. Se destacó la necesidad de campañas de comunicación y formación sobre VRS y sus vacunas<sup>141</sup>.

Una mayor conciencia sobre la seguridad de la coadministración de vacunas puede conducir a una mejora en el cumplimiento de las recomendaciones y, en última instancia, a mejores tasas de cobertura de las vacunas habituales para adultos.

Tener citas separadas, ya sean solicitadas por los pacientes u ofrecidas por los proveedores de atención médica para cada vacuna, es perjudicial para la cobertura de vacunación entre los adultos y puede conducir a un mayor uso de recursos. La administración conjunta de vacunas infantiles de rutina y vacunas para adultos a los viajeros ha demostrado ser una estrategia segura y eficiente para mejorar la cobertura y proteger a estas poblaciones contra enfermedades prevenibles mediante vacunación que corren riesgo de contraerlas. El éxito de estas estrategias puede aumentar la confianza de los sanitarios en la coadministración rutinaria de vacunas para adultos, lo que podría tener un valor agregado significativo una vez integrado en las prácticas habituales para garantizar el cumplimiento de las recomendaciones<sup>142</sup>.

Otro aspecto clave en la vacunación de la población adulta está relacionado con la menor percepción de los profesionales sanitarios del impacto de la vacunación en las enfermedades infecciosas en la edad adulta y se asume de manera más natural la hospitalización y la muerte por este motivo que en la población infantil<sup>143</sup>.

Esto tiene influencia a la hora de hacer una recomendación activa de la vacunación y es un elemento importante tanto para aumentar las coberturas de vacunación como para que la población acepte más fácilmente la coadministración con otras vacunas. La recomendación clara por parte del profesional sanitario, médico y enfermera, es uno de los factores que más influyen en la aceptación de la vacunación<sup>144</sup>.

## 5.5. Conclusiones

1. Las repercusiones de la introducción del programa de vacunación frente a VRS en población adulta, con el objetivo de reducir la enfermedad grave por VRS en la población más vulnerable, dependerá de la población a vacunar, cohortes de nacimiento y/o grupos de riesgo. Así como el porcentaje de cobertura alcanzada y la logística para la implantación de la medida, la implementación de la vacunación frente a VRS en los programas de vacunación tendrá un impacto que puede variar en función de la estrategia que finalmente se recomiende.
2. Sería importante estudiar en las personas con condiciones de riesgo el impacto de la vacunación en la evaluación de sus enfermedades de base. Además, podría también impactar en la epidemiología de otras infecciones víricas y bacterianas en esta población, lo que podría

tener también un impacto en el empleo de antibióticos, pudiendo reducir su utilización y ayudar a disminuir las resistencias antimicrobianas. Por todo ello, es crítico reforzar la vigilancia epidemiológica.

3. Dada la marcada estacionalidad de la epidemia de VRS, la vacunación se debería realizar antes del inicio de la temporada de VRS. A la espera de resultados adicionales del efecto de revacunación, la pauta de vacunación con cualquiera de las vacunas es de una única dosis y la revacunación sería al menos tras dos temporadas. Por ahora solo se ha utilizado a nivel poblacional en EE.UU. en la temporada 2023-24.
4. La introducción de la vacunación frente a VRS en población adulta implicaría un aumento en la carga asistencial en cuanto a vacunación, dado que el momento de su administración estará próximo o será simultáneo al de las otras vacunas estacionales (gripe y COVID-19). Además, dos de las vacunas, Arexvy y Abrysvo, requieren reconstitución, lo que añade complejidad al proceso. La otra vacuna, mRESVIA se presenta en forma congelada.
5. Respecto a las posibles estrategias, si se dirige solo a población de mayor riesgo por enfermedad puede tener mejor aceptación, por la mayor percepción de riesgo tanto por parte del paciente como por el personal sanitario. Sin embargo, si la estrategia incluye a toda la población de mayor edad, la aceptación puede verse limitada por el número de vacunas a administrar en este grupo de población, tanto estacional como no estacional.
6. Respecto al momento de administración, si la vacunación frente a VRS se administra por separado de las vacunas frente a gripe y a COVID-19, permitiría elegir la fecha óptima para asegurar la protección antes del inicio de la circulación del VRS (habitualmente a comienzos de octubre). Como aspecto negativo, supondría una visita más al centro de vacunación por parte de la población y una carga de trabajo adicional para los profesionales sanitarios. Si se recomienda la coadministración de la vacuna frente a VRS junto con las vacunas frente a gripe y COVID-19, podría ser necesario comenzar con antelación la campaña de vacunación, lo que podría reducir la efectividad de las vacunas frente a gripe y COVID-19 si las epidemias se retrasan.
7. Las encuestas han mostrado que existe un bajo nivel de conocimiento sobre el VRS en la población adulta, así como de la percepción del riesgo y la gravedad de la enfermedad, tanto en pacientes como en profesionales sanitarios. Esta falta de conocimiento puede influir en la aceptación de la vacuna, por lo que la educación y la comunicación efectivas son esenciales para aumentar la concienciación sobre esta enfermedad y sobre la aceptación de la vacunación, y especialmente en el contexto de coadministración con otras vacunas estacionales.

## 6. Evaluación económica

### 6.1 Evaluación económica en nuestro país

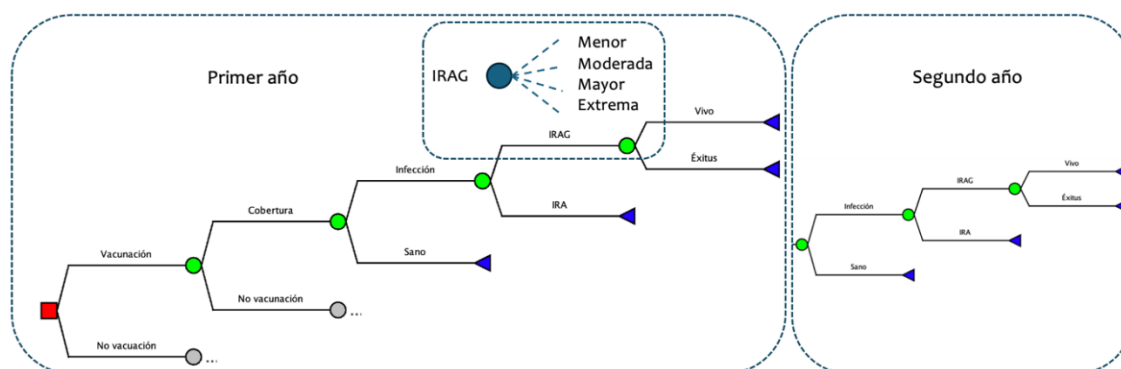
Se realizó una evaluación económica de la introducción de la vacunación en el calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida en España en la población adulta mayor de 60 años. El estudio se solicitó desde el Ministerio de Sanidad a la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS) y se asignó al Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Estos resultados, junto con los de la revisión sistemática de eficacia y seguridad, están reflejados en el informe correspondiente. En este estudio, se ha realizado un análisis de coste efectividad y otro de coste-utilidad.

El modelo económico se ha realizado mediante un árbol de decisión con dos ramas principales que representan las estrategias en comparación: vacunación para el VRS en adultos de 60 años o más frente a no vacunación. En la estrategia de vacunación, la población puede ser vacunada o no, dependiendo de la cobertura de vacunación. Las personas vacunadas experimentarán protección frente a la infección por VRS en función de la eficacia de la vacuna estimada en los ensayos clínico. Las personas no vacunadas podrán desarrollar o no infección por VRS, en función de la incidencia de la enfermedad. Las infecciones por VRS podrán necesitar asistencia sanitaria ambulatoria, consulta en urgencias o en atención primaria, u hospitalización con diferentes grados de severidad (menor, moderada, mayor o extrema) (Figura 13). El análisis fue realizado desde una perspectiva del SNS incorporando los costes sanitarios que recaen en el SNS.

El primer análisis se realizó con un horizonte temporal de un año, asumiendo que la protección se mantendrá durante este periodo y obtuvo el coste-efectividad incremental fue de 30.749 €/infección por VRS evitada en el caso base para estrategia de vacunación en  $\geq 60$  años. Siendo más reducido en el rango de 70 a 79 años de edad (23.212 €/infección por VRS evitada), y un ahorro total que oscilará desde 23,97 millones de euros con cobertura vacunal del 100%, hasta los 14,37 millones de euros con cobertura del 60%. En el análisis de coste-utilidad la razón de coste-utilidad incremental (RCUI) superó en todos los casos estudios los 180.000 €/AVAC, siendo bastante superior a los estándares aceptados en nuestro país.

Posteriormente se solicitó un segundo análisis centrado en la población adulta a partir de 75 años, con un análisis temporal de 2 años. Para el segundo año se ha asumido una reducción en la eficacia de la vacuna de 20 % y se ha aplicado una tasa de descuento del 3% tanto a costes como a efectos en la salud (Figura 13). Asimismo, para este segundo análisis se revisaron las de datos utilizados y se incluyeron datos de SiVIRA tal y como se describe más adelante.

**Figura 13. Árbol de decisión**



- Se ha considerado una cobertura vacunal del 75%, que se ha estimado a partir de la cobertura de vacunación de la gripe según el Sistema de Información de Vacunaciones del Ministerio de Sanidad (SIVAMIN)<sup>145</sup> para mayores de 74 años. En el modelo, la incidencia de infección por VRS para la estrategia de no vacunación se ha estimado según el SiVIRA<sup>146</sup>. Para la estrategia de vacunación, la incidencia de infección por VRS durante el primer año se ha estimado aplicando los datos de eficacia de la vacunación obtenidos en los tres ensayos clínicos.
- En cuanto a la asistencia sanitaria, la cifra proporcionada por SiVIRA nos permite obtener el porcentaje de personas que han sido hospitalizadas por VRS, estimado en 8,57%.
- La única fuente de información que recoge datos específicos de enfermedad por VRS y costes asociados a la hospitalización es el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), por lo que se

realizó una petición específica de los microdatos desde 2016 a 2022 al Ministerio de Sanidad, correspondientes a todos los pacientes de 75 o más años, tratados en dicho periodo<sup>147</sup>.

- Para la estrategia de vacunación se tuvo en cuenta el precio de la vacuna, estableciendo un precio de 140 €, y un coste adicional de 6 € por la administración de la vacuna en centro de salud.
- Para el análisis de coste-utilidad, los AVAC se han estimado a partir de las utilidades de la población española según grupos de edad, calculadas con los datos de la Encuesta Nacional de Salud 2011/2012<sup>148</sup>.

### **Análisis coste-utilidad**

La Tabla 20 muestra los resultados del caso base de la evaluación económica para la estrategia de la vacunación frente al VRS. La columna de coste representa el coste medio por paciente para las dos estrategias, en el caso de vacunación sería de 118,39 € y en el caso de no vacunación el coste medio sería de 18,14 € (coste incremental de 100,25 €). La columna AVAC recoge el AVAC medio para las dos estrategias, siendo ambos de 1,4657 y 1,4626 para la estrategia de vacunación y no vacunación, respectivamente (AVAC incremental de 0,0031). A partir de estos datos se obtiene una RCUI de 31.868,69 €/AVAC.

**Tabla 20. Resultados del Análisis Coste-Utilidad (caso base)**

<b>Estrategia</b>	<b>Coste (€)</b>	<b>AVAC</b>	<b>RCUI (€/AVAC)</b>
Vacunación	118,39	1,4657	31.868,69
No vacunación	18,14	1,4626	-
Incremental	100,25	0,0031	-

*RCUI: razón de coste-utilidad incremental*

La comparación de ambas estrategias, en cuanto al incremento de costes y al incremento de efectividad, sitúa la estrategia de vacunación en el cuadrante superior derecho del plano coste-efectividad. Con una disponibilidad a pagar de 25.000 €/AVAC, la estrategia de vacunación para la población española de 75 y más años estaría ligeramente por encima de dicho umbral.

El análisis de sensibilidad multivariante se ha planteado asumiendo variaciones de cada variable del modelo en el intervalo (-25%, +25%) sobre el valor fijado para cada una de ellas en el caso base. Se observa que el precio de la vacuna es el parámetro que mayor variabilidad puede generar en la razón coste-efectividad incremental (RCEI). Más concretamente, la única variable que condiciona que la estrategia de vacunación sea la mejor opción, fijando una disponibilidad a pagar de 25.000 €/AVAC, es el precio de la vacuna. Asimismo, destaca el efecto de la cobertura vacunal, resultando ser el segundo parámetro que mayor variabilidad puede generar en el coste incremental y AVAC incremental respectivamente. La incidencia por VRS (estrategia sin vacunación), la desutilidad por IRA y la eficacia de la vacuna y la duración de la misma fueron las variables que generaban mayor variabilidad en los resultados del RCUI.

El impacto de las variaciones en el precio de la vacuna sobre la RCEI es también evidente en el análisis de sensibilidad univariante. Con el análisis realizado en la población mayor de 75 años y para una disponibilidad a pagar de 25.000 €/AVAC, un precio de la vacuna de 111,2 € o inferior condiciona que la estrategia de vacunación sea coste-efectiva en esta evaluación económica para el contexto español.

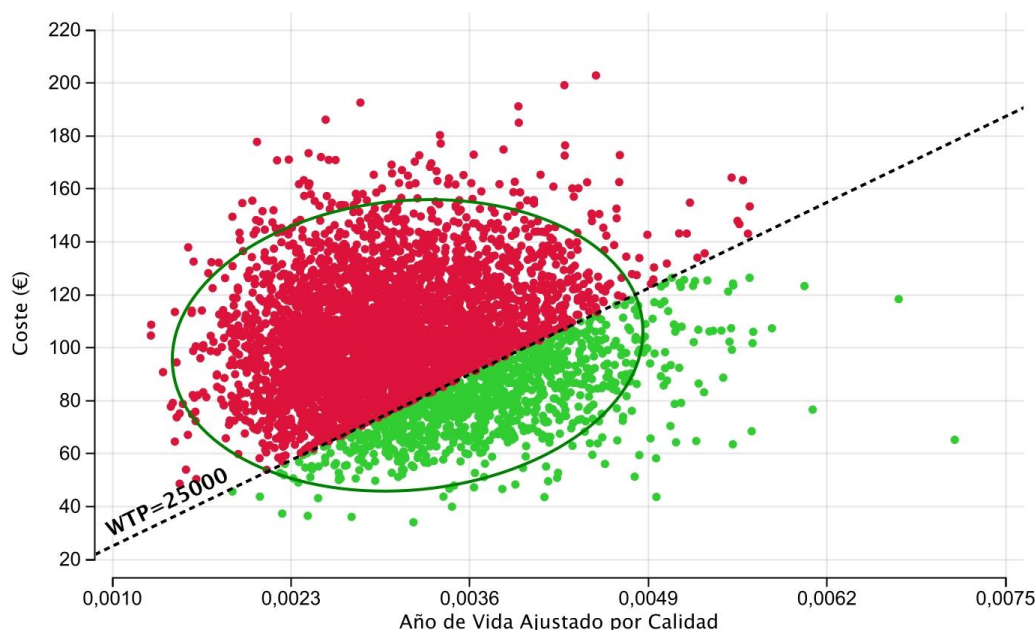
La realización de cinco mil simulaciones de Monte Carlo, basadas en distribuciones de probabilidad para cada una de las variables del modelo, permiten obtener posibles valores de RCEI en un intervalo de confianza del 95%. Los resultados de este análisis de sensibilidad son similares a los obtenidos en el caso base: coste medio de 119,09 € (IC 95%: 118,47-119,71) y AVAC de 1,4769 (IC 95%: 1,4576-



1,4963) para la estrategia de vacunación, y coste medio de 18,22 € (IC 95%: 18,12-18,33) y AVAC de 1,4738 (IC 95%: 1,4544-1,4931) para la estrategia de no vacunación.

Para un precio de la vacuna de 140 €, se obtiene un RCEI de 32.057,86 €/AVAC, situándose el 100% de las simulaciones de Monte Carlo en el cuadrante superior derecha del plano coste-efectividad (Figura 14).

**Figura 14. Plano coste-efectividad (análisis de sensibilidad probabilístico)**



Además, estableciendo una disponibilidad a pagar de 25.000 €/AVAC, el 19,72% de simulaciones se sitúan por debajo de dicho umbral (puntos verdes).

Como se ha comentado, estableciendo un umbral de 25.000 €/AVAC, la probabilidad de que la estrategia de vacunación sea una alternativa coste-efectiva frente a la no vacunación es del 19,72%. Para disponibilidades a pagar superiores, aumenta la probabilidad de que la estrategia de vacunación sea una alternativa coste-efectiva: 41,4% para un umbral de 30.000 €/AVAC; 92,88% para un umbral de 50.000 €/AVAC; y 100% para un umbral de 90.000 €/AVAC o superior.

## 6.1. Evaluaciones económicas realizadas en otros países de alta renta

Hasta la fecha de elaboración de este documento se han publicado pocas evaluaciones económicas en países alta renta. A continuación, se describen los cuatro estudios más relevantes:

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de EE.UU. (CDC) han desarrollado un árbol de decisión que incluye la variable de eventos adversos de la vacuna en términos de costes médicos y de productividad. Los últimos resultados se presentaron en la reunión del ACIP de junio 2024. El análisis fue desde una perspectiva social que incluye los AVAC y productividad perdidos por enfermedad de VRS y con una duración de la eficacia de hasta 24 meses. El precio de vacunación utilizado fue entre 280-295 \$/vacuna y 16,96 \$ por su administración. Para la opción de vacunación en adultos de 75 o más años de edad frente a no vacunación, se obtuvo un RCUI de 51.445 \$/AVAC para las vacunas de proteína (Arexvy y Abrysvo) y 66.287 \$/AVAC para vacuna de ARNm (mRESVIA). Para el escenario de vacunación de todos los adultos de 60 a 74 años de edad con al menos una



condición de riesgo se obtuvo un RCUI de 60.933 \$/AVAC para las vacunas de proteínas y de 80.953 \$/AVAC para la vacuna de Moderna. Se exploró el escenario de una mayor duración de protección de hasta 36 meses, obteniendo un RCUI para la vacunación a todos los adultos de 75 o más años de edad de 39.833 \$/AVAC para las vacunas de proteínas y de 42.495 \$/AVAC para la vacuna de Moderna. Para la vacunación de adultos de 60 a 74 años de edad con alguna condición médica de riesgo se obtuvo un RCUI de 45.445 \$/AVAC para Arexvy y Abrysvo y de 49.198 \$/AVAC para la vacuna de Moderna<sup>149</sup>.

En Bélgica se ha desarrollado también un árbol de decisión desde una perspectiva del pagador de vacunación a personas de 60 o más años frente a no vacunación. Se asumió una duración de la protección de la vacuna hasta tres años (siendo del 70% el primer año y del 57% el 2º y 3º año frente a infección sintomática). Asumiendo que se alcanza una cobertura del 59% se ha estimado que ante este escenario la vacunación en este grupo de población evitaría 154.728 casos sintomáticos de infección, 3.688 hospitalizaciones y 502 fallecimientos por VRS. Sería necesario vacunar a 11 personas para evitar un caso de IRA por VRS, 37 personas para evitar un caso AM, 469 para evitar una hospitalización y 3.448 para evitar un fallecimiento por VRS. Este escenario ahorraría 35.982.857 € en costes médicos directos en Bélgica. En el análisis de sensibilidad se tuvo exploró aumentar la protección de la vacuna hasta 5 años, aplicando una eficacia de protección de la vacuna del 46% en el 4º y 5º año<sup>150</sup>.

En Canadá, la agencia de salud pública ha llevado a cabo un análisis de coste-utilidad para el Comité asesor de vacunas (*National Advisory Committee on Immunization*, NACI por sus siglas en inglés) comparando estrategias de vacunación en función de la edad, de las condiciones de riesgo u combinando las dos. Se utilizó un modelo de cohorte estática de 100.000 personas de 50 o más años durante 3 temporadas de VRS. El modelo incluyó la estacionalidad de VRS aplicando diferentes incidencias de casos de VRS por mes y se incluyó como variable los eventos adversos por la vacunación. El escenario base utilizó un coste de 230 Can \$/vacuna y 18 Can\$ de coste de administración. En los análisis de sensibilidad se aplicó un rango entre 100 y 230 Can\$/dosis. Asimismo, se asumió alcanzar una cobertura similar a la de gripe desglosada por grupos de edad. Las estrategias enfocadas a adultos con condiciones de riesgo eran probables de ser coste efectivas que las basadas en edad. La estrategia de vacunar a las personas a partir de 70 años con una o más condición de riesgo fue la estrategia más óptima para un umbral de disponibilidad a pagar menor de 50.000 Can\$ por AVAC ganado. Si el precio de la vacuna descendía hasta 135-140 Can\$ la estrategia condiciones de riesgo se volvía coste efectivo a partir de 60 años. Ninguna de las estrategias basadas solo en la edad fue coste efectivo. Solo aumentando el umbral de disponibilidad a 80.000 Can\$ por AVAC la estrategia de vacunación de todas las personas a partir de 75 años de edad podría ser coste-efectiva<sup>151</sup>.

En este mismo país, en febrero de 2024, la Agencia de Tecnologías sanitarias, publica una revisión de la literatura con análisis de coste-efectividad para las vacunas contra el VRS en adultos. En total, se identificaron 5 evaluaciones económicas, cuatro realizadas en Estados Unidos y una en Hong Kong. En tres de ellas la población estudiada fue de 65 o más años y en 2, de 60 o más. Todos los resultados se presentaron en términos de relación coste-utilidad incremental. Las vacunas incluidas en el trabajo fueron RSVPreF3 (Arexvy) y RSVpreF (Abrysvo). No se incluyeron datos de la vacuna de Moderna.

El resumen de las evaluaciones económicas incluidas informó de que el coste por AVAC es menor cuando se vacuna a adultos de 65 años o más que a adultos de 60 años o más. Los resultados además encontraron que RSVPreF3 (Arexvy) y RSVpreF (Abrysvo) eran más costosas y más eficaces que la no vacunación. Asimismo, todas las evaluaciones consideradas informaron de que vacunar a los adultos mayores contra la enfermedad por VRS era potencialmente rentable y que la relación coste-efectividad dependía del precio de la vacuna, la eficacia de la vacuna, la disminución de la protección de la vacuna, la incidencia de hospitalización por VRS, los costes unitarios de la asistencia sanitaria y

los respectivos umbrales regionales de disposición a pagar. La principal limitación del trabajo se centraba en las dificultades para trasladar los resultados al entorno canadiense<sup>152</sup>.

En Alemania, en las recomendaciones del STIKO (Comité Asesor de Vacunaciones) se incluyen los resultados de la evaluación económica de la estrategia de inmunización estacional en personas de 55 o más años que se ha llevado a cabo utilizando un modelo de transmisión compartimental dinámico, un horizonte temporal de 5 años donde también se tiene en cuenta la inmunización estacional con nirsevimab en población infantil. Para el caso base se ha aplicado alcanzar una cobertura del 40%, un precio de 213,61 €/dosis y 10€ por administración desde una perspectiva social y aplicando una tasa de descuento del 3%. Se obtuvieron las siguientes RCU: 21.900-38.700€/AVAC para ≥ 75 años, 29.700-51.400 €/AVAC para ≥65 años, y 37.500-64.200 €/AVAC para ≥60 años. Este mismo estudio estimó que el número necesario a vacunar para evitar una hospitalización era de 3.400 (IC 95%: 3.200-3.600) para ≥75 años, 4.200 (IC 95%: 3.900-4.500) para ≥65 años y de 4.800 (IC 95%: 4.500-5.100) para ≥60 años (estos resultados son sin tener en cuenta el infradiagnóstico de VRS)<sup>124</sup>.

## 6.2. Conclusiones

1. Según el análisis de coste-utilidad, llevado a cabo para el contexto español, en pacientes de 75 años o mayores, se obtiene un RCEI de 31.868,69 €/AVAC. Para esta misma población, estableciendo una disponibilidad a pagar de 25.000 €/AVAC, y asumiendo un precio de la vacuna VRS de 140 €, la estrategia de vacunación frente a no vacunación estaría ligeramente por encima del umbral. Para un precio de la vacuna de 111,2 € o inferior la estrategia de vacunación sería coste-efectiva en esta evaluación económica para el contexto español.
2. Los parámetros que mayor variabilidad pueden generar en los resultados de la evaluación farmacoeconómica y en el impacto presupuestario son la cobertura vacunal, el precio de la vacuna, y la incidencia de la infección por VRS en la temporada.
3. Hay pocas evaluaciones económicas del uso de vacunas frente a VRS en países de nuestro entorno publicados hasta la fecha de elaboración de este documento. Los análisis realizados en Estados Unidos, Bélgica, Canadá utilizan modelos económicos basados en la vacunación de personas mayores de 60 años (Alemania consideró de 55 o más años), considerando factores como la duración de la protección, los costes de la vacuna y su administración, así como los efectos adversos. Estos estudios concluyen que las estrategias de vacunación dirigidas a adultos con condiciones de riesgo tienden a ser más coste-efectivas que las basadas exclusivamente en la edad. En escenarios donde la protección de la vacuna se prolonga o el precio de las dosis disminuye, la vacunación de adultos a partir de los 60 años también podría ser coste-efectiva.
4. Hay que tener en cuenta los contextos donde se han realizado los estudios de eficacia/efectividad que en muchas ocasiones son difícilmente extrapolables al contexto español. Hay dificultades en la estimación de la carga económica del VRS en adultos, debido a la incertidumbre de datos epidemiológicos y sus fuentes, utilizadas en la construcción de los modelos económicos.

## 7. Aspectos éticos y sociales

La decisión sobre la incorporación de una vacuna al calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida deberá ser coherente con los principios éticos aceptados universalmente y consagrados constitucionalmente. Esos principios se encuentran expresa o implícitamente contemplados en la Constitución española y en las principales declaraciones y tratados internacionales que consagran los derechos humanos: la Declaración Universal de los Derechos Humanos, el Pacto Internacional sobre Derechos Civiles y Políticos, el Pacto Internacional sobre Derechos Económicos, Sociales y Culturales, el Convenio Europeo de Derechos Humanos, la Carta de Derechos Fundamentales de la UE y, en el ámbito específicamente bioético, la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos y el Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina (Convenio de Oviedo). Los principios éticos son fundamentalmente los siguientes: *principio de igualdad en dignidad y derechos, de equidad, de protección de las personas con discapacidad en situación de vulnerabilidad y de beneficio social*.

En el marco constitucional de España, el artículo 43 reconoce el derecho a la protección de la salud que, entre otras exigencias, se concreta en un deber de los poderes públicos de tutelar la salud pública mediante las medidas preventivas y las prestaciones y servicios que sean necesarios. En este contexto se sitúa la adopción de un calendario de vacunación efectivo que proteja adecuadamente la salud de la población en general y de los colectivos vulnerables en particular. Ese calendario deberá revisarse periódicamente incorporando, en su caso, nuevas vacunas de eficacia comprobada para prevenir determinadas enfermedades inmunoprevenibles.

Junto a los principios éticos de carácter sustantivo anteriormente mencionados, no debemos perder de vista que, en una democracia representativa como la nuestra, operan también otros principios éticos de orden más procedimental, que deben informar todas las tomas de decisión que afectan a los ciudadanos. Estos son los *principios de participación, de educación, de consentimiento informado, de transparencia y de rendición de cuentas*.

A la hora de decidir sobre la introducción de la vacunación sistemática frente a VRS en la población adulta se debe tener también en cuenta el contexto sanitario porque su aplicación dependerá no solo de la existencia de vacunas y de una estructura que las ponga al alcance de sus potenciales beneficiarios, sino especialmente del personal sanitario. La inclusión en el calendario de vacunación de una nueva vacuna es inseparable de la prestación al personal sanitario directamente implicado de la formación adecuada sobre ella y sobre la información que proporcionen a la población. El papel del personal sanitario será clave en la aceptabilidad de cualquier nueva vacuna.

La gravedad de la enfermedad está asociada con la edad, siendo mayor a partir de 75 y también en personas de 60 y más años de edad con condiciones de riesgo (institucionalización, enfermedad crónica respiratoria y cardíaca, inmunodeficiencias, entre otros). Por ello, a la hora de valorar la introducción de este nuevo programa se deberá tener en cuenta en especial estos grupos de población.

El desconocimiento sobre VRS y la baja percepción del riesgo asociado enfermedad por VRS<sup>138,139,141,143</sup>, junto con las incertidumbres sobre la duración de protección y la pauta de administración (necesidad de una 2ª dosis y el mejor momento de administración de esta segunda dosis<sup>142</sup>) son factores que van a impactar en la aceptabilidad de esta vacuna. Asimismo, la eficacia de las tres vacunas disponibles frente a enfermedad del tracto respiratorio inferior por VRS oscila entre 66 al 90% en función de la vacuna, *endpoint* estudiado y el grupo de edad.

En general, las coberturas de vacunación en la población adulta son menores que las alcanzadas en la población infantil. Se considera que esto se debe a varios factores, entre ellos el desconocimiento de las enfermedades inmunoprevenibles y la baja percepción del riesgo asociada a este

desconocimiento. En EE.UU., el único país donde se ha administrado vacuna frente a VRS en la población adulta en la temporada 2023-24, se ha estimado una cobertura del 24,4%<sup>121</sup>.

Además del desconocimiento, otro aspecto importante a considerar es el contexto social tras la pandemia de COVID-19. Los grupos de población, a los que podría ir dirigido la vacuna frente a VRS, son ya los destinatarios principales de las vacunaciones frente a la gripe cada invierno, neumococo, herpes zóster, y COVID-19 desde 2020. Este proceso de vacunación periódica con varias vacunas puede estar generando cierta “fatiga vacunal” en este grupo de población. En caso de introducir la vacunación en estos grupos de población, se deberá valorar el mejor momento de la administración de esta vacunación, si coadministrarla junto con las vacunas a la gripe y COVID-19, o espaciarlas en el tiempo.

Cabe señalar que las vacunas de Arexvy y Abrysvo están disponibles en las oficinas de farmacia para la adquisición por prescripción médica. Su elevado precio contribuye a que los grupos de población con bajos recursos económicos tengan menores coberturas de vacunación y mayor riesgo de enfermedad grave por infección de VRS, lo que genera un problema de equidad en el acceso a las vacunas.

## 7.1. Conclusiones

1. Las coberturas de vacunación en la población adulta suelen ser menores que las alcanzadas en la población infantil. Por ello el papel del personal sanitario se considera clave en la concienciación sobre la carga de enfermedad en población adulta y, la aceptabilidad de cualquier nueva vacuna.
2. Se debe considerar el contexto social tras la pandemia de COVID-19. Los grupos de población con mayor carga y gravedad de enfermedad por VRS y a los que podría ir dirigido un programa de vacunación frente VRS son similares a los que, desde 2020, son destinatarios de los programas anuales de vacunación frente a gripe, herpes zóster y COVID-19. Este proceso de vacunación periódica de varias vacunas puede estar generando cierta “fatiga vacunal” en este grupo de población.
3. El desconocimiento sobre VRS y la baja percepción del riesgo asociado enfermedad por VRS, junto con las incertidumbres sobre la duración de protección y la pauta de administración (necesidad de una 2ª dosis y el mejor momento de administración de esta segunda dosis) son factores que podrían impactar en la aceptabilidad y el éxito de un programa de vacunación frente VRS en la población adulta.
4. El elevado precio de las vacunas disponibles en las oficinas de farmacia para la adquisición por prescripción privada puede estar generando un problema de equidad en el acceso, y que los grupos de población con bajos recursos económicos tengan menores coberturas de vacunación y mayor riesgo de enfermedad grave por infección de VRS.

## 8. Consideraciones clave

1. El VRS es un virus de circulación estacional y es una causa importante de infecciones respiratorias. La primera infección por VRS suele ser sintomática y ocurrir en los dos primeros años de vida. Las reinfecciones son posibles y pueden suceder a lo largo de toda la vida, generalmente de forma asintomática o causando síntomas leves.
2. Mundialmente, la infección por VRS causa alrededor de 338.495 muertes anuales, con la mayor tasa de mortalidad en personas de 70 años o más. Las complicaciones ocurren tanto en la primera infancia como en la población adulta, siendo más frecuentes en las personas a partir de 75 años y a partir de 60 años con condiciones de riesgo (residentes en centros de mayores y personas con inmunodepresión grave). En la actualidad se estima que la enfermedad por VRS está infradiagnosticada, especialmente en población con condiciones de riesgo.
3. En España, desde la temporada 2021-2022, se estableció el Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda (SiVIRA) que a través de puntos centinela permite estimar la carga de infección en atención primaria y a nivel hospitalario de la enfermedad por VRS, entre otras. La enfermedad por VRS notificada en la temporada 2023-2024:
  - Mostró un patrón típico de otoño-invierno, con un pico de máxima actividad en la semana 51/2023 y de hospitalizaciones en la semana 52/2023.
  - El riesgo de infección y hospitalización por VRS se incrementó significativamente a partir de los 60 años, aumentando progresivamente con la edad.
  - Entre la semana 40/2023 y la 20/2024 se han estimado un total de 245.526 consultas en atención primaria debidas a infección por VRS en  $\geq 20$  años, siendo 136.484 (56%) en  $\geq 60$  años y 110.174 (45%) en  $\geq 65$  años. En el mismo periodo, se han estimado un total de 14.892 hospitalizaciones por VRS en personas mayores de 20 años, de las que 13,11 (91%) tenían en  $\geq 60$  años, 12.643 (85%)  $\geq 65$  años, 10.180 (68%)  $\geq 75$  años y 8.311 (56%)  $\geq 80$  años.
  - Las personas mayores de 80 años soportan el mayor riesgo individual de hospitalización por VRS, si bien, al ser un grupo poblacional menos numeroso, dan lugar a una proporción baja del total de hospitalizaciones. El riesgo de fallecimientos también se incrementa significativamente a partir de los 80 años.
4. En la UE están autorizadas tres vacunas para personas de  $\geq 60$  años: Abrysvo (RSVpreF), mRESVIA (mRNA-1345) y Arexvy (RSVPreF3). Esta última está autorizada también para personas de 50 a 59 años con condiciones de riesgo. Abrysvo también está autorizada para su uso en embarazadas. La posología es de una dosis en todas ellas.
  - Debido a que la autorización de las tres vacunas es muy reciente, aún no se ha establecido la necesidad y, en su caso, momento de administrar una dosis de recuerdo.
  - Para las 3 vacunas se han realizado estudios de eficacia frente a la enfermedad por VRS considerando diferentes aspectos de resultados (*endpoints*), por lo que no se pueden establecer comparaciones entre ellas. La eficacia de la vacunación en la primera temporada es alta aunque desciende para la siguiente a pesar de repetir la vacunación (ver más detalle en el apartado 4).

La vacuna RSVPreF3 (Arexvy) ha mostrado en la primera temporada una eficacia frente a enfermedad y frente a enfermedad grave del tracto respiratorio inferior por VRS de 82,6% (57,9-94,1) y 94,1% (62,4-99,9), respectivamente. Por edades, 82,6% (57,9-94,1), 81,0% (43,6-95,3) y 93,8% (60,2-99,9) en las franjas de edad  $\geq 60$  años, 60-69 años y 70-79 años, respectivamente. No se observaron diferencias significativas en función del número de comorbilidades subyacentes, si bien los datos son limitados.

La vacuna RSVpreF (Abrysvo) mostró una eficacia frente al primer episodio de enfermedad de tracto respiratorio inferior s (ETRI) con  $\geq 2$  o  $\geq 3$  síntomas causada por VRS de 66,7% (28,8-85,8) y 85,7% (32,0-98,7), respectivamente. Por grupos de edad, en 60-69 años, 70-79 años y  $\geq 80$  años, se observó una eficacia con  $\geq 2$  síntomas del 57,9% (-7,4 a 85,3), 77,8% (-18,7 a 98,1) y 80,0% (-104,3 a 99,7), respectivamente. Por comorbilidades, fue de 70,6% (10,7-92,4), 62,5% (-8,4 a 89,1) y 33,3% (-213,7 a 87,9) en personas sin comorbilidad, con una o más comorbilidades y con una o más comorbilidades cardiopulmonares, respectivamente.

La vacuna mRNA-1345 (mRESVIA) ha mostrado una eficacia de 83,7% (66,0-92,2), 84,2% (34,8-95,3) y 68,4% (50,9-79,7) frente a enfermedad respiratoria inferior con  $\geq 2$  síntomas, con  $\geq 3$  síntomas e enfermedad respiratoria aguda, respectivamente. En grupos de edad, la eficacia fue de 76,0% (48,0-88,9) o 95,4% (65,9-99,4) en 60-69 y 70-79 años, respectivamente. Según la asociación con comorbilidad, se observó una eficacia frente a enfermedad del tracto respiratorio inferior con  $\geq 2$  síntomas del 81,6% (56,8-91,8) y 88,4% (49,9-97,3) según la presencia de ninguna o de una o más comorbilidades, respectivamente; siendo de 82,3% (62,5-91,7) en personas con fragilidad entre 0-3 en una escala de 17 (*Edmonton Frailty Score*).

- Los ensayos clínicos de las vacunas no estimaron eficacia frente a hospitalización y mortalidad. Sin embargo, varios estudios observacionales sobre efectividad realizados en EE.UU. en la temporada 2023-2024 con las vacunas Arexvy y Abrysvo mostraron resultados consistentes en varios grupos de edad. Se observó una efectividad de ambas vacunas para prevenir hospitalizaciones del 75% (IC 95%: 31-91) en personas de 60 a 74 años y del 76% (IC 95%: 40-91) en los mayores de 75 años. En otro estudio se observó una efectividad del 80% (IC 95%: 71-85) en inmunocompetentes mayores de 60 años para evitar hospitalizaciones, descendiendo al 73% (IC 95%: 60-82) entre los días 62 y 215 tras vacunación. La efectividad en inmunodeprimidos frente a hospitalizaciones alcanzó el 73% (IC 95%: 42-85). Un tercer estudio encontró una efectividad para prevenir hospitalizaciones del 82% (IC 95%: 69-89), mientras que para prevenir infecciones por VRS en personas de 80 o más años y en inmunodeprimidos fue del 72% (IC 95%: 59-81) y del 71% (IC 95%: 52-83), respectivamente.
  - Los eventos adversos más frecuentes observados tras la vacunación fueron dolor en lugar de la inyección y malestar. Se ha observado un aumento en la tasa de notificación de casos de síndrome de Guillain-Barré tras la administración de más de 10 millones de dosis de vacunas de proteínas recombinantes en EE.UU. en la temporada 2023-2024.
  - Las fichas técnicas de las vacunas frente VRS muestran que se pueden administrar conjuntamente con otras vacunas, como algunas frente a la gripe. Además, se está estudiando la coadministración con otras vacunas incluidas en la población adulta como herpes zóster, neumococo y COVID-19.
5. La vacunación frente a VRS en población adulta se realizaría con el objetivo de evitar hospitalizaciones y mortalidad asociada a la infección por VRS en la población más vulnerable. Hasta ahora solo se ha establecido un programa de vacunación a nivel poblacional en EE.UU. en la temporada 2023-2024. Varios países de nuestro entorno recomiendan la vacunación para la temporada 2024-2025 en población a partir de los 60 o los 75 años de edad y en personas con condiciones de riesgo, encontrándose alta heterogeneidad entre las recomendaciones.
  6. La vacunación en adultos mayores podría influir favorablemente en la epidemiología de otras infecciones víricas y bacterianas, que suelen asociarse a la infección por VRS, pudiendo reducir el uso de antibióticos y con ello las resistencias antimicrobianas.
  7. Respecto a las posibles estrategias, si se dirige sólo a la población con mayor riesgo de enfermedad grave puede tener una mejor aceptación por la mayor percepción de riesgo, tanto por parte del paciente como por el personal sanitario.



8. En la introducción de la vacunación frente a VRS en población adulta habría que tener en cuenta ciertos aspectos asistenciales y logísticos: aumento en la carga asistencial para administración de vacunas estacionales, reconstitución o descongelación según la vacuna, coadministración, etc.
9. Hasta la fecha, se han publicado pocas evaluaciones económicas del uso de vacunas frente a VRS en países de nuestro entorno. Los análisis realizados en Estados Unidos, Bélgica y Canadá utilizan modelos económicos basados en la vacunación de personas mayores de 60 años, considerando factores como la duración de la protección, los costes de la vacuna y su administración, así como los efectos adversos. Estos estudios concluyen que las estrategias de vacunación dirigidas a adultos con condiciones de riesgo tienden a ser más coste-efectivas que las basadas exclusivamente en la edad. En escenarios donde la protección de la vacuna se prolonga o el precio de las dosis disminuye, la vacunación de adultos a partir de los 60 años también puede ser coste-efectiva.
10. La evaluación económica realizada para España estimó que la estrategia de vacunación en personas de 60 o más años de edad obtuvo una razón de coste-utilidad incremental (RCUI) superior a los 180.000 €/AVAC en todos los casos estudiados, siendo bastante superior a los estándares aceptados en nuestro país. En personas de 75 años o mayores, desde una perspectiva del SNS ha obtenido una razón coste-utilidad incremental (RCUI) de 31.868,69 €/AVAC. Para esta misma población, estableciendo una disponibilidad a pagar de 25.000 €/AVAC, y asumiendo un precio de la vacuna VRS de 140 €, la estrategia de vacunación frente a no vacunación estaría ligeramente por encima del umbral. Con el análisis realizado en la población mayor de 75 años y para una disponibilidad a pagar de 25.000 €/AVAC, a un precio de la vacuna de 111,2 € o inferior la estrategia de vacunación sería coste-efectiva para el contexto español. En los análisis de sensibilidad, mostraron que además del precio de la vacuna, la incidencia por VRS (estrategia sin vacunación), la desutilidad por enfermedad respiratoria aguda y la eficacia de la vacuna y la duración de la misma fueron las variables que generaban mayor variabilidad en los resultados del RCUI.
11. El conocimiento y la percepción del riesgo de VRS, así como la necesidad, y el momento, en su caso, de revacunación, que se encuentra actualmente en estudio, pueden influir en la aceptación y la confianza en el programa de vacunación. Es esencial asegurar un acceso equitativo a la vacunación, especialmente para grupos de bajos recursos económicos. La planificación logística y la educación de la población y formación de los sanitarios al objetivo de aumentar la concienciación sobre la carga de enfermedad serán cruciales para mejorar la aceptación y cobertura de la vacuna en la población adulta.



## 9. Conclusiones

Tras revisión por la Comisión de Salud Pública, en el momento actual no se establecen recomendaciones de vacunación frente a VRS en la población adulta.

Se recomienda volver a realizar una evaluación a medida que se obtenga más evidencia científica sobre los siguientes aspectos:

- La carga de enfermedad en diferentes grupos de población.
- La duración de la protección generada tras la administración de una dosis y los potenciales beneficios de revacunación y, en su caso, el momento más adecuado para ello.
- El uso de diferentes estrategias de prevención de la enfermedad grave por VRS.
- La efectividad y seguridad de la vacunación en programas poblacionales.
- La administración conjunta con otras vacunas que se utilizan en programa estacional y la confianza/aceptación por parte de la población diana.

Además, se considera importante:

- Mejorar el conocimiento sobre la enfermedad por VRS por parte del personal sanitario.
- Mejorar la infraestimación de la carga de enfermedad.
- Completar el estudio económico explorando otras posibilidades, como la vacunación en diferentes grupos de población con condiciones de riesgo y la inclusión de diferentes cohortes de edad.

## 10. Bibliografía

1. Young M, Smitherman L. Socioeconomic impact of RSV hospitalization. *Infect Dis Ther.* 2021;10(Suppl 1):35-45.
2. Du Y, Yan R, Wu X, et al. Global burden and trends of respiratory syncytial virus infection across different age groups from 1990 to 2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease 2019 Study. *International Journal of Infectious Diseases.* 2023;135:70-6.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Respiratory syncytial virus in older adults. [consultado [consultado 24 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/rsv/older-adults/index.html>
4. Li Y, Kulkarni D, Begier E, et al. Adjusting for Case Under-Ascertainment in Estimating RSV Hospitalisation Burden of Older Adults in High-Income Countries: a Systematic Review and Modelling Study. *Infect Dis Ther.* 2023;12(4):1137-49.
5. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, et al. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med.* 2005;352(17):1749-59.
6. Kenmoe S, Nair H. The disease burden of respiratory syncytial virus in older adults. *Curr Opin Infect Dis.* 2024;37(2):129-36.
7. Mejias A, Rodríguez-Fernández R, Oliva S, et al. The journey to a respiratory syncytial virus vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(1):36-46.
8. Graham BS. The journey to RSV vaccines - heralding an era of structure-based design. *N Engl J Med.* 2023;388(7):579-81.
9. Scotta MC, Stein RT. Current strategies and perspectives for active and passive immunization against Respiratory Syncytial Virus in childhood. *J Pediatr (Rio J).* 2023;99:S4-11.
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Synagis® (palivizumab). [consultado [consultado 16 de octubre de 2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/199117004/FT\\_199117004.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/199117004/FT_199117004.pdf)
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Beyfortus (nirsevimab). [consultado 16 de octubre de 2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1221689004/FT\\_1221689004.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1221689004/FT_1221689004.html.pdf)
12. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica mRESVIA. [consultado 16 de octubre de 2024]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/mresvia-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/mresvia-epar-product-information_es.pdf)
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Abrysvo. [consultado 16 de octubre de 2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231752001/FT\\_1231752001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231752001/FT_1231752001.html)
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Arexvy. 2024 [consultado 16 de octubre de 2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231740001/FT\\_1231740001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231740001/FT_1231740001.html)
15. Grupo de Trabajo Criterios 2011, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2011.
16. Fields BN, Knipe DM, Howley P. *Fields Virology.* 6.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

17. Yu JM, Fu YH, Peng XL, et al. Genetic diversity and molecular evolution of human respiratory syncytial virus A and B. *Sci Rep.* 2021;11(1):12941.
18. Gimferrer L, Vila J, Piñana M, et al. Virological surveillance of human respiratory syncytial virus A and B at a tertiary hospital in Catalonia (Spain) during five consecutive seasons (2013-2018). *Future Microbiol.* 2019;14:373-81.
19. Goya S, Galiano M, Nauwelaers I, et al. Toward unified molecular surveillance of RSV: A proposal for genotype definition. *Influenza Other Respir Viruses.* 2020;14(3):274-85.
20. Ramaekers K, Rector A, Cuypers L, et al. Towards a unified classification for human respiratory syncytial virus genotypes. *Virus Evolution.* 2020;6(2):veaa052.
21. Taleb SA, Al Thani AA, Al Ansari K, et al. Human respiratory syncytial virus: pathogenesis, immune responses, and current vaccine approaches. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(10):1817-27.
22. Langedijk AC, Harding ER, Konya B, et al. A systematic review on global RSV genetic data: Identification of knowledge gaps. *Rev Med Virol.* 2022;32(3):e2284.
23. Eshaghi A, Duvvuri VR, Lai R, et al. Genetic variability of human respiratory syncytial virus A strains circulating in Ontario: a novel genotype with a 72 nucleotide G gene duplication. *PLoS One.* 2012;7(3):e32807.
24. Trento A, Viegas M, Galiano M, et al. Natural history of human respiratory syncytial virus inferred from phylogenetic analysis of the attachment (G) glycoprotein with a 60-nucleotide duplication. *J Virol.* 2006;80(2):975-84.
25. Openshaw PJM, Chiu C, Culley FJ, et al. Protective and Harmful Immunity to RSV Infection. *Annu Rev Immunol.* 26 de abril de 2017;35(1):501-32.
26. Bergeron HC, Tripp RA. Immunopathology of RSV: An Updated Review. *Viruses.* 2021;13(12):2478.
27. Agac A, Kolbe SM, Ludlow M, et al. Host Responses to Respiratory Syncytial Virus Infection. *Viruses.* 2023;15(10):1999.
28. Nam HH, Ison MG. Respiratory syncytial virus infection in adults. *BMJ.* 2019;366:l5021.
29. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(3):371-84.
30. Colosia A, Costello J, McQuarrie K, et al. Systematic literature review of the signs and symptoms of respiratory syncytial virus. *Influenza and Other Respiratory Viruses.* 2023;17(2):e13100.
31. Falsey AR, Walsh EE, House S, et al. Risk Factors and Medical Resource Utilization of Respiratory Syncytial Virus, Human Metapneumovirus, and Influenza-Related Hospitalizations in Adults-A Global Study During the 2017-2019 Epidemic Seasons (Hospitalized Acute Respiratory Tract Infection [HARTI] Study). *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(11):ofab491.
32. Recto CG, Fourati S, Khellaf M, et al. Respiratory Syncytial Virus vs Influenza Virus Infection: Mortality and Morbidity Comparison Over 7 Epidemic Seasons in an Elderly Population. *The Journal of Infectious Diseases.* 2024;jiae171.
33. Linder KA, Malani PN. RSV Infection in Older Adults. *JAMA.* 2023;330(12):1200.
34. Britton A. Evidence to Recommendations Framework (EtR): RSV Vaccination in Adults Aged 50–59 years, 60–74 years, and 75 years and older. ACIP Meeting June 26, 2024. [consultado 20 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-06-26-28/11-RSV-Adult-Melgar-Roper-Britton-508.pdf>

35. Melgar M, Britton A, Roper LE. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Older Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(29):793-801.
36. Government of Canada. Summary of NACI statement of July 12, 2024: Statement on the prevention of respiratory syncytial virus disease in older adults. [consultado 15 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-summary-statement-prevention-rsv-disease-older-adults.html>
37. Weinberg A, Lyu DM, Li S, et al. Incidence and morbidity of human metapneumovirus and other community-acquired respiratory viruses in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2010;12(4):330-5.
38. Manuel O, Estabrook M, American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13511.
39. Ison MG, Hirsch HH. Community-Acquired Respiratory Viruses in Transplant Patients: Diversity, Impact, Unmet Clinical Needs. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(4):e00042-19.
40. Woodruff RC, Melgar M, Pham H, et al. Acute Cardiac Events in Hospitalized Older Adults With Respiratory Syncytial Virus Infection. *JAMA Intern Med.* 2024;184(6):602-11.
41. Kujawski SA, Whitaker M, Ritchey MD, et al. Rates of respiratory syncytial virus (RSV)-associated hospitalization among adults with congestive heart failure-United States, 2015-2017. *PLoS One.* 2022;17(3):e0264890.
42. Bosco E, van Aalst R, McConeghy KW, et al. Estimated Cardiorespiratory Hospitalizations Attributable to Influenza and Respiratory Syncytial Virus Among Long-term Care Facility Residents. *JAMA Netw Open.* 2021;4(6):e2111806.
43. Childs A, Zullo AR, Joyce NR, et al. The burden of respiratory infections among older adults in long-term care: a systematic review. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):210.
44. Surie D, Yuengling K, DeCuir J, et al. Disease Severity of Respiratory Syncytial Virus Compared with COVID-19 and Influenza Among Hospitalized Adults Aged ≥60 Years — IVY Network, 20 U.S. States, February 2022–May 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(40):1083-8.
45. Nguyen-Van-Tam JS, O’Leary M, Martin ET, et al. Burden of respiratory syncytial virus infection in older and high-risk adults: a systematic review and meta-analysis of the evidence from developed countries. *Eur Respir Rev.* 2022;31(166):220105.
46. Ascough S, Dayananda P, Kalyan M, et al. Divergent age-related humoral correlates of protection against respiratory syncytial virus infection in older and young adults: a pilot, controlled, human infection challenge model. *Lancet Healthy Longev.* 2022;3(6):e405-16.
47. Cherukuri A, Patton K, Gasser RA, et al. Adults 65 years old and older have reduced numbers of functional memory T cells to respiratory syncytial virus fusion protein. *Clin Vaccine Immunol.* 2013;20(2):239-47.
48. Blunck BN, Angelo LS, Henke D, et al. Adult Memory T Cell Responses to the Respiratory Syncytial Virus Fusion Protein During a Single RSV Season (2018-2019). *Front Immunol.* 2022;13:823652.
49. Njue A, Nuabor W, Lyall M, et al. Systematic Literature Review of Risk Factors for Poor Outcomes Among Adults With Respiratory Syncytial Virus Infection in High-Income Countries. *Open Forum Infect Dis.* 2023;10(11):ofad513.

50. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Metodología en SiVIRA, 2023-24. Sistemas y fuentes de información. [consultado 15 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://cne.isciii.es/es/servicios/enfermedades-transmisibles/enfermedades-a-z/gripe-covid-19-y-otros-virus-respiratorios>
51. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Sistema de Vigilancia de Gripe en España (SVGE). [consultado 10 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://vgripe.isciii.es/inicio.do>
52. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Informes de vigilancia centinela de IRAs y de IRAG: Gripe, Covid-19 y otros virus respiratorios (2020-2023). Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Gripe.aspx>
53. Wu M, Wu Q, Liu D, et al. The global burden of lower respiratory infections attributable to respiratory syncytial virus in 204 countries and territories, 1990-2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Intern Emerg Med*. 2024;19(1):59-70.
54. Osei-Yeboah R, Spreeuwenberg P, Del Riccio M, et al. Estimation of the Number of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations in Adults in the European Union. *J Infect Dis*. 2023;228(11):1539-48.
55. Savic M, Penders Y, Shi T, et al. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17(1):e13031.
56. Polkowska-Kramek A, Begier E, Bruyndonckx R, et al. Estimated Incidence of Hospitalizations and Deaths Attributable to Respiratory Syncytial Virus Infections Among Adults in Germany Between 2015 and 2019. *Infect Dis Ther*. 2024;13(4):845-60.
57. McLaughlin JM, Khan F, Begier E, et al. Rates of Medically Attended RSV Among US Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(7):ofac300.
58. Begley KM, Monto AS, Lamerato LE, et al. Prevalence and Clinical Outcomes of Respiratory Syncytial Virus vs Influenza in Adults Hospitalized With Acute Respiratory Illness From a Prospective Multicenter Study. *Clin Infect Dis*. 2023;76(11):1980-8.
59. Surie D, Yuengling KA, DeCuir J, et al. Severity of Respiratory Syncytial Virus vs COVID-19 and Influenza Among Hospitalized US Adults. *JAMA Netw Open*. 2024;7(4):e244954.
60. Patton ME. Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Adults — RSV-NET. ACIP October 25, 2023. [consultado 15 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2023-10-25-26/03-Patton-Adult-RSV-508.pdf>
61. Wyffels V, Kariburyo F, Gavart S, et al. *meth. Adv Ther*. 2020;37(3):1203-17.
62. Mehta J, Walsh EE, Mahadevia PJ, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus illness among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2013;10(3):293-9.
63. Egeskov-Cavling AM, Johannesen CK, Lindegaard B, et al. Underreporting and Misclassification of Respiratory Syncytial Virus-Coded Hospitalization Among Adults in Denmark Between 2015-2016 and 2017-2018. *J Infect Dis*. 2024;229(Supplement\_1):S78-83.
64. Domnich A, Orsi A, Ogliastro M, et al. Influenza-like illness surveillance may underestimate the incidence of respiratory syncytial virus in adult outpatients. *Int J Infect Dis*. 2024;141:106968.
65. de Zwart AES, Riezebos-Brilman A, Alffenaar JWC. Evaluation of 10 years of parainfluenza virus, human metapneumovirus, and respiratory syncytial virus infections in lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2020;20(12):3529-37.

66. Lo CKL, Kumar D. Respiratory viral infections including COVID-19 in solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2023;28(6):471-82.
67. Ubamadu E, Betancur E, Gessner BD, et al. Respiratory Syncytial Virus Sequelae Among Adults in High-Income Countries: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Infect Dis Ther*. 2024;13(7):1399-417.
68. Bailey ES, Zemke JN, Choi JY, et al. A Mini-Review of Adverse Lung Transplant Outcomes Associated With Respiratory Viruses. *Front Immunol*. 2019;10:2861.
69. Riccò M, Parisi S, Corrado S, et al. Respiratory Syncytial Virus Infections in Recipients of Bone Marrow Transplants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infect Dis Rep*. 2024;16(2):317-55.
70. Khawaja F, Chemaly RF. Respiratory syncytial virus in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Haematologica*. 2019;104(7):1322-31.
71. Osei-Yeboah R, Amankwah S, Begier E, et al. Burden of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection Among Adults in Nursing and Care Homes: A Systematic Review. *Influenza Other Respir Viruses*. 2024;18(9):e70008.
72. Ferrante C, Bancej C, Atchessi N. Disease burden attributable to respiratory syncytial virus outbreaks in long-term care. *Can Commun Dis Rep*. 2024;50(1-2):25-34.
73. Narejos Pérez S, Ramón Torrell JM, Pöder A, et al. Respiratory syncytial virus disease burden in community-dwelling and long-term care facility older adults in Europe and the United States: a prospective study. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(4):ofad111.
74. Beran J, Ramirez Villaescusa A, Devadiga R, et al. Respiratory syncytial virus acute respiratory infections in  $\geq 65$ -year-old adults in long-term care facilities in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health*. 2021;29(3):167-76.
75. Branche AR, Falsey AR, Finelli L, et al. Residency in Long-Term Care Facilities: An Important Risk Factor for Respiratory Syncytial Virus Hospitalization. *J Infect Dis*. 2024;230(5):e1007-11.
76. Hedberg P, Johansson N, Ternhag A, et al. Bacterial co-infections in community-acquired pneumonia caused by SARS-CoV-2, influenza virus and respiratory syncytial virus. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):108.
77. Wroblewski D, Brust-Sisti LA, Bridgeman M, et al. Vaccines for Respiratory Syncytial Virus Prevention in Older Adults. *Ann Pharmacother*. 2024;58(12):1218-28.
78. Program for Appropriate Technology in Health (PATH). RSV clinical trial tracker. [consultado 1 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.path.org/our-impact/resources/rsv-and-mab-trial-tracker/>
79. Leroux-Roels I, Davis MG, Steenackers K, et al. Safety and Immunogenicity of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F (RSVPreF3) Candidate Vaccine in Older Adults: Phase 1/2 Randomized Clinical Trial. *J Infect Dis*. 2022;227(6):761-72.
80. Papi A, Ison MG, Langley JM, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023;388(7):595-608.
81. Ison MG, Papi A, Athan E, et al. Efficacy and Safety of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Vaccine (RSVPreF3 OA) in Older Adults Over 2 RSV Seasons. *Clinical Infectious Diseases*. 2024;ciae010.
82. Ferguson M, Schwarz TF, Núñez SA, et al. Noninferior immunogenicity and consistent safety of respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in adults 50-59 years compared to  $\geq 60$  years of age. *Clin Infect Dis*. 2024;79(4):1074-84.



83. Gerber S. Meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. June 26, 2024. [consultado 28 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/acip/meetings/presentation-slides-june-26-28-2024.html>
84. GSK. Nota de Prensa 8 octubre 2024: GSK presents positive data for Arexvy, its respiratory syncytial virus (RSV) vaccine, indicating protection over three RSV seasons. [consultado 18 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-presents-positive-data-for-arexvy-its-rsv-vaccine-indicating-protection-over-three-rsv-seasons/>
85. Gerber S. Meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. October 24, 2024. [consultado 6 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-10-23-24/04-RSV-Adult-Gerber-508.pdf>
86. F Schwarz T, Hwang SJ, Ylisastigui P, et al. Immunogenicity and safety following one dose of AS01E-adjuvanted respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults: a phase 3 trial. *J Infect Dis.* 14 de diciembre de 2023;230(1):e102-110.
87. U.S. National Library of Medicine. A Study on the Immune Response and Safety of Vaccine Against Respiratory Syncytial Virus (RSV) Given to Adults 18 to 49 Years of Age at Increased Risk for Respiratory Syncytial Virus Disease, Compared to Older Adults 60 Years of Age and Above. . *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT06389487. [consultado 18 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06389487>
88. U.S. National Library of Medicine. A Study on the Immune Response and Safety of an RSV Vaccine When Given to Adults 18 Years of Age and Above Who Received Lung or Kidney Transplant and Are at an Increased Risk of Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Disease and Compared to Healthy Adults 50 Years of Age and Above (RSV OA=ADJ-023). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT05921903. [consultado 18 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05921903>
89. Walsh EE, Falsey AR, Scott DA, et al. A randomized phase 1/2 study of a respiratory syncytial virus prefusion F vaccine. *J Infect Dis.* 2022;225(8):1357-66.
90. Falsey AR, Walsh EE, Scott DA, et al. Phase 1/2 randomized study of the immunogenicity, safety, and tolerability of a respiratory syncytial virus prefusion F vaccine in adults with concomitant inactivated influenza vaccine. *J Infect Dis.* 2022;225(12):2056-66.
91. Baber J, Arya M, Moodley Y, et al. A Phase 1/2 Study of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine With and Without Adjuvant in Healthy Older Adults. *J Infect Dis.* 2022;226(12):2054-63.
92. Schmoele-Thoma B, Zareba AM, Jiang Q, et al. Vaccine efficacy in adults in a respiratory syncytial virus challenge study. *N Engl J Med.* 2022;386(25):2377-86.
93. Griffin MR. A Challenge to Respiratory Syncytial Virus Illness in Adults. *N Engl J Med.* 2022;386(25):2427-8.
94. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, et al. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. *N Eng J Med.* 2023;Apr 20;388(16):1465-77.
95. Peart N. FDA Review of Efficacy and Safety of ABRYVO (RSVpreF) Biologics Licensing Application. FDA/CBER Advisory Committee Meeting, February 28, 2023. [consultado 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/165730/download>
96. Walsh EE, Marc GP, Falsey AR, et al. RENOIR Trial — RSVpreF Vaccine Efficacy over Two Seasons. *N Engl J Med.* 2024;391(15):1459-60.



97. Munjal I. RSVpreF Clinical Development Update. ACIP Meeting June 26, 2024. [consultado 28 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2024-06-26-28/02-RSV-Adult-Munjal-508.pdf>
98. Shaw CA, Mithani R, Kapoor A, et al. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an mRNA-Based Respiratory Syncytial Virus Vaccine in Healthy Young Adults in a Phase 1 Clinical Trial. *J Infect Dis.* 2024;230(3):e637-46.
99. Shaw CA, Essink B, Harper C, et al. Safety and Immunogenicity of an mRNA-Based RSV Vaccine Including a 12-Month Booster in a Phase 1 Clinical Trial in Healthy Older Adults. *The Journal of Infectious Diseases.* 2024;jiae081.
100. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, et al. Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2023;389(24):2233-44.
101. British Geriatric Society. The Edmonton Frailty Score. [consultado 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.bgs.org.uk/sites/default/files/content/attachment/2018-07-05/efs.pdf>
102. Das R. Overview of Moderna's investigational RSV vaccine mRNA-1345 in adults  $\geq 60$  years of age. ACIP Meeting February 29, 2024. [consultado 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2024-02-28-29/02-RSV-Adults-Das-508.pdf>
103. Das R. Update on Moderna's RSV vaccine, Mresvia (mRNA-1345), in adults  $\geq 60$  years of age. ACIP Meeting Minutes June 26, 2024. [consultado 28 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2024-06-26-28/04-RSV-Adult-Das-508.pdf>
104. Surie D. Effectiveness of adult respiratory syncytial virus (RSV) vaccines, 2023–2024. ACIP Meeting June 26, 2024. [consultado 28 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-06-26-28/07-RSV-Adult-Surie-508.pdf>
105. Surie D, Self W, Zhu Y, et al. RSV Vaccine Effectiveness Against Hospitalization Among US Adults 60 Years and Older. *JAMA.* 2024;332(13):1105-7.
106. Payne AB, Watts JA, Mitchell PK, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) vaccine effectiveness against RSV-associated hospitalisations and emergency department encounters among adults aged 60 years and older in the USA, October, 2023, to March, 2024: a test-negative design analysis. *Lancet.* 2024;404(10462):1547-59.
107. European Medicines Agency (EMA). Arexvy - European Public Assessment Report (EPAR). Procedure No. EMEA/H/C/006054/0000. 2023 [consultado 16 de octubre de 2024]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/arexvy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/arexvy-epar-public-assessment-report_en.pdf)
108. European Medicines Agency (EMA). Abrysvo - European Public Assessment Report (EPAR). Procedure No. EMEA/H/C/006027/0000. [consultado 15 de noviembre de 2024]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abrysvo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abrysvo-epar-public-assessment-report_en.pdf)
109. Hause AM, Moro P, Baggs J, et al. Early Safety Findings Among Persons Aged  $\geq 60$  Years Who Received a Respiratory Syncytial Virus Vaccine — United States, May 3, 2023–April 14, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024;73:489-94.

110. Chime N, Anspach B, Jain V, et al. Phase 3 Study Assessing Lot-to-lot Consistency of RSVPreF3 Vaccine and its Immune Response, Safety, and Reactogenicity When Co-administered with FLU-D-QIV. *J Infect Dis.* 2024;jiae342.
111. Clark R, Davies S, Labrador J, et al. Safety and Immunogenicity of Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine when Co-administered with Adjuvanted Seasonal Quadrivalent Influenza Vaccine in Older Adults: A Phase 3 Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 2024;79(4):1088-98.
112. U.S. National Library of Medicine. Study to Assess the Immune Response, the Safety and the Reactogenicity of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion Protein 3 Older Adult (OA) (RSVPreF3 OA) Investigational Vaccine When co Administered With PCV20 in Older Adults. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT05879107. [consultado 20 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05879107>
113. U.S. National Library of Medicine. A Study on Safety and Immune Response of Investigational RSV OA Vaccine in Combination With Herpes Zoster Vaccine in Healthy Adults (RSV-OA=ADJ-020). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT05966090. [consultado 20 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05966090>
114. Athan E, Baber J, Quan K, et al. Safety and Immunogenicity of Bivalent RSVpreF Vaccine Coadministered With Seasonal Inactivated Influenza Vaccine in Older Adults. *Clin Infect Dis.* 2024;78(5):1360-8.
115. Peterson JT, Zareba AM, Fitz-Patrick D, et al. Safety and immunogenicity of a respiratory syncytial virus prefusion F vaccine when coadministered with a tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine. *J Infect Dis.* 2022;225(12):2077-86.
116. U.S. National Library of Medicine. A Study of mRNA-1345 Vaccine Targeting Respiratory Syncytial Virus (RSV) in Adults ≥50 Years of Age (RSVictory). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT05330975. [consultado 16 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05330975?rank=1>
117. Grupo de Trabajo utilización de nirsevimab frente a infección por virus respiratorio sincitial de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024. Ministerio Sanidad, julio 2023.
118. Falsey AR, Hosman T, Bastian AR, et al. Long-term efficacy and immunogenicity of Ad26.RSV.pref-RSV pref protein vaccine (CYPRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Infect Dis.* 2024;S1473-3099(24)00226-3.
119. Jordan E, Jenkins V, Silbernagl G, et al. A multivalent RSV vaccine based on the modified vaccinia Ankara vector shows moderate protection against disease caused by RSV in older adults in a phase 3 clinical study. *Vaccine.* 2024;42(26):126427.
120. Atkins KE, Hodgson D. Vaccination of Older Adults Against Respiratory Syncytial Virus: The Final Pieces of the Puzzle. *Clin Infect Dis.* 2023;77(3):490-1.
121. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Weekly Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccination Dashboard. [consultado 15 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/rsvvaxview/data/index.html>
122. Australian Government. Department of Health and Aged Care. Respiratory syncytial virus (RSV) disease, vaccines and recommendations for vaccination from the Australian Immunisation Handbook. [consultado 17 de octubre de 2024]. Disponible en:

- <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/respiratory-syncytial-virus-rsv>
123. Bundesministeriums für Soziales Gesundheit Pflege und Konsumentenschutz. Plan Vacunación Austria 2024. [consultado 10 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-%C3%96sterreich.html>
  124. Robert Koch Institute (RKI). STIKO: Vacunación frente VRS para todos  $\geq 75$  años e personas de 60 a 74 años con factores de riesgo. Boletín epidemiológico: 32/2024 (8 agosto 2024). [consultado 19 de septiembre de 2024]. Disponible en: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/32\\_24](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/32_24)
  125. Superior Health Council (SHC). Vaccination against RSV (Adults) SHC № 9725. Brussels. September 2023. [consultado 18 de julio de 2024]. Disponible en: [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/2023-0918\\_shc-9725\\_rsv\\_vaccination\\_adults\\_vweb\\_1.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/2023-0918_shc-9725_rsv_vaccination_adults_vweb_1.pdf)
  126. Sundhedsstyrelsen. Recomendaciones vacunación de la Autoridad Sanitaria Danesa. [consultado 6 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.sst.dk/da/Fagperson/Forebyggelse-og-tvaergaende-indsatser/Vaccination/Vaccination-af-voksne/Tilskud-til-vacciner>
  127. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Meeting June 26-28, 2024 - Presentation Slides. [consultado 18 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2024-06-26-28.html>
  128. Haute Autorité de Santé France. Stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus. [consultado 15 de octubre de 2024]. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3460918/fr/strategie-vaccinale-de-prevention-des-infections-par-le-vrs-chez-l-adulte-age-de-60-ans-et-plus](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460918/fr/strategie-vaccinale-de-prevention-des-infections-par-le-vrs-chez-l-adulte-age-de-60-ans-et-plus)
  129. Ministerio de Salud (Grecia). Modificación calendario nacional de vacunación adultos (28 agosto 2024). [consultado 1 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/emboliasmoi/ethniko-programma-emboliasmwn-epe-enhlikwn/12678-tropopoihsh-ethniko-programma-emboliasmwn-enhlikwn-2024>
  130. Royal College of physicians of Ireland, National Immunisation Advisory Committee (NIAC). Recommendations for passive immunisation and vaccination against respiratory syncytial virus in infants, children and older adults (21.10.2023x). [consultado 10 de octubre de 2024]. Disponible en: [https://www.nitag-resource.org/sites/default/files/2023-12/2023.10.12\\_NIAC\\_evidence\\_synthesis\\_and\\_recommendations\\_re\\_R.pdf](https://www.nitag-resource.org/sites/default/files/2023-12/2023.10.12_NIAC_evidence_synthesis_and_recommendations_re_R.pdf)
  131. Norwegian Institute for Public Health. RSV-vaksine – håndbok for helsepersonell Oslo: FHI; 2024. [consultado 16 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.fhi.no/va/vaksinasjonshandboka/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/rs-virusvaksine/?term=#indikasjoner>
  132. Health New Zealand. Immunisation Handbook (19. Respiratory syncytial virus). [consultado 6 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.tewhatuora.govt.nz/for-health-professionals/clinical-guidance/immunisation-handbook/19-respiratory-syncytial-virus#19-5-recommended-immunisation-schedule>
  133. Gobierno de Polonia. Anuncio del Inspector Sanitario Jefe del 28 de octubre de 2022 sobre el Programa de Vacunación Protectora para 2023 Materiales. [consultado 2 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.gov.pl/web/pse-goldap/komunikat-glownego-inspektora->

sanitarnego-z-dnia-28-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-programu-szczepien-ochronnych-na-  
rok-2023

134. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme for infants and older adults: JCVI full statement, 11 September 2023. [consultado 1 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-for-infants-and-older-adults-jcvi-full-statement-11-september-2023>
135. Department of Health and Social Care. Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme for infants and older adults: JCVI full statement, 11 September 2023 London: DHSC; 2023. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-for-infants-and-older-adults-jcvi-full-statement-11-september-2023>
136. Public Health Agency of Sweden. Vaccination mot RS-virus Stockholm: Folkhalsomyndigheten; 2023. Disponible en: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/vacciner-som-anvands-i-sverige/vaccin-mot-rs-virus/>
137. Miller L, Russel Hope T, Cunningham M, et al. General practice antibiotic prescriptions attributable to Respiratory Syncytial Virus by age and antibiotic class: An ecological analysis of the English population. MedRxiv Preprint 2024. Doi: 10.1101/2024.10.31.24316265. [consultado 10 de noviembre de 2024]; Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.10.31.24316265v1>
138. Hurley LP, Allison MA, Kim L, et al. Primary care physicians' perspectives on respiratory syncytial virus (RSV) disease in adults and a potential RSV vaccine for adults. Vaccine. 2019;37(4):565-70.
139. La E, Yoshida S, Hikmat Z, et al. Respiratory syncytial virus older adult vaccine implementation plans among health systems and pharmacies in the United States (2023 Nexus Poster Abstract Supplement). JMCP 2023;29(10 a):S87.
140. Gagneux-Brunon A, Botelho-Nevers E, Peretti-Watel P. Opinions des Français sur les vaccins à l'hiver 2023. Enquête ICOVAC. Vague 2 : Observatoire régional de la santé Provence Alpes Côte-d'Azur. Abril 2024. [consultado 18 de julio de 2024]. Disponible en: [http://www.orspaca.org/sites/default/files/note-icovac-vague\\_2.pdf](http://www.orspaca.org/sites/default/files/note-icovac-vague_2.pdf)
141. Ponticelli D, Losa L, Antonazzo IC, et al. Respiratory Syncytial Virus (RSV) and Intention to Recommend RSV Vaccination: A Cross-Sectional Survey of Cardiologists and Cardiac Nurses in Southern Italy. Infect Dis Rep. 2024;16(1):128-41.
142. Bonanni P, Steffen R, Schelling J, et al. Vaccine co-administration in adults: An effective way to improve vaccination coverage. Hum Vaccin Immunother. 19(1):2195786.
143. Doherty TM, Giudice GD, Maggi S. Adult vaccination as part of a healthy lifestyle: moving from medical intervention to health promotion. Annals of Medicine. 2019;51(2):128.
144. Casalino E, Ghazali A, Bouzid D, et al. Patient's behaviors and missed opportunities for vaccination against seasonal epidemic influenza and evaluation of their impact on patient's influenza vaccine uptake. PLoS One. 2018;13(3):e0193029.
145. Ministerio de Sanidad. Subdirección General de Información Sanitaria. Sistema de Información de Vacunaciones. SIVAMIN. Disponible en: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/I/sivamin/sivamin>

146. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda (SiVIRA). Disponible en: <https://cne.isciii.es/servicios/enfermedades-transmisibles/enfermedades-a-z/gripe-covid-19-y-otros-virus-respiratorios>.
147. Ministerio de Sanidad. Subdirección General de Información Sanitaria. Registro de Actividad de Atención Especializada – RAE-CMBD. [consultado 24 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>
148. Ministerio Sanidad. Encuesta Nacional de Salud de España 2011/12. [consultado 24 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>
149. Hutton DW. Economic Analysis of RSV Vaccination in Adults 50 years and Older. ACIP Meeting June 26-28, 2024. [consultado 15 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/acip/meetings/presentation-slides-june-26-28-2024.html>
150. Postma MJ, Cheng CY, Buyukkaramikli NC, et al. Predicted Public Health and Economic Impact of Respiratory Syncytial Virus Vaccination with Variable Duration of Protection for Adults  $\geq 60$  Years in Belgium. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(5):990.
151. Tuite AR, Simmons AE, Rudd M, et al. Respiratory syncytial virus vaccination strategies for older Canadian adults: a cost-utility analysis. *CMAJ*. 2024;196(29):E989-1005.
152. Crawford R, Bailey S, Cornelissen T. Cost-Effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Vaccines for Adults: Technology Review. *CADTH Health Technology Review*. Ottawa 2024.