

# Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024

---

Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 2023

*Julio 2023*



## Elaboración y revisión del documento

### Elaboración del documento

#### **Grupo de trabajo para evaluar la utilización sistemática de Nirsevimab (GT-Nirsevimab)**

- Aurora Limia Sánchez y Ana Fernández Dueñas. Área de Programas de Vacunación. Subdirección General de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad
- José Antonio Navarro Alonso. Consultor Honorario Permanente. Ministerio de Sanidad
- David Moreno Pérez. Miembro Ponencia de Vacunas - Andalucía. Pediatra, Hospital Regional Universitario Málaga
- M<sup>a</sup> del Carmen Pacheco Martínez. Miembro Ponencia de Vacunas - Castilla y León
- Jaime Jesús Pérez Martín y Matilde Zornoza Moreno. Miembros Ponencia de Vacunas - Murcia
- Beatriz Tabarés Rodríguez. Miembro Ponencia de Vacunas - Madrid
- Amós José García Rojas. Miembro Ponencia de Vacunas - Canarias
- Amparo Larrauri Cámara. Centro Nacional de Epidemiología (CNE)
- M<sup>a</sup> Jesús Fernández Cortizo. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
- Antoni Soriano Arandes. Pediatría. Hospital Universitario Vall d'Hebron
- Cristina Calvo Rey. Pediatría. Hospital Universitario La Paz
- Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria. Pediatría. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
- Andrés Antón Pagarolas. Microbiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron
- Manuel Sánchez Luna. Neonatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Sociedad Española de Neonatología (SENEO)
- Tamara Domingo Pérez. Enfermería pediátrica. Consejo General de Enfermería de España (CGE)

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

*Los miembros del GT han realizado declaración de intereses que se han evaluado por las coordinadoras consultando con la Directora General de Salud Pública. 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 y aprobado el 21 de abril de 2023. Actualizado el 12 de julio 2023.
- **Comisión de Salud Pública.** Revisado 9 y 18 de mayo de 2023. **Aprobado para publicación.** el 12 de julio de 2023.

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

Referencia sugerida:

*Grupo de Trabajo utilización de nirsevimab frente a infección por virus respiratorio sincitial de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, julio 2023.*

## Índice

Elaboración y revisión del documento .....	1
Acrónimos.....	3
Resumen ejecutivo .....	4
<i>Executive summary</i> .....	5
1. Introducción.....	6
2. Carga de la enfermedad .....	7
2.1. Agente causal .....	7
2.2. Clínica y complicaciones de la infección por VRS.....	9
2.3. Epidemiología de la infección por VRS en España .....	13
2.4. Revisión de la literatura sobre epidemiología de VRS .....	19
2.5. Estacionalidad de VRS e impacto de la pandemia de COVID-19.....	22
2.6. Repercusiones de VRS en otras infecciones.....	23
2.7. Conclusiones .....	26
3. Inmunización frente a VRS.....	27
3.1. Nirsevimab .....	27
3.2. Otros anticuerpos monoclonales.....	31
3.3. Vacunas en desarrollo.....	34
3.4. Conclusiones .....	38
4. Repercusiones de la utilización de nirsevimab en la temporada 2023-2024 .....	38
4.1. Repercusiones epidemiológicas .....	38
4.2. Repercusiones con las vacunas del calendario de vacunación .....	39
4.3. Presión selectiva sobre VRS .....	40
4.4. Impacto en infecciones bacterianas y prescripción de antimicrobianos en la población infantil 42	
4.5. Conclusiones .....	43
5. Posibles estrategias de utilización de nirsevimab .....	44
5.1. Estrategia 1: Administración a la población infantil con alto riesgo de enfermedad grave por VRS .....	45
5.2. Estrategia 2: Administración a menores de 6 meses al inicio o durante la temporada de VRS .....	46
5.3. Estrategia 3: Administración a la población menor de 12 meses al inicio o durante la temporada de VRS .....	47
5.4. Lugares para la administración de nirsevimab: hospital o atención primaria .....	47
5.5. Conclusiones .....	50
6. Evaluación económica .....	50
6.1. Evaluaciones económicas realizadas en otros países de alta renta .....	51
6.2. Conclusiones .....	54
7. Aspectos éticos y aceptación de la administración .....	54
7.1. Aspectos éticos .....	54
7.2. Aceptación de la administración de un anticuerpo monoclonal .....	55
7.3. Conclusiones .....	58
8. Consideraciones clave .....	59
9. Recomendaciones.....	62
10. Anexos .....	64
Anexo 1: Palivizumab .....	64
Anexo 2: Nirsevimab .....	70
Anexo 3: Vacunas frente a VRS en el adulto .....	73
Anexo 4: Medidas propuestas para el seguimiento del impacto de la utilización de la inmunización pasiva .....	76
Anexo 5: Aspectos prácticos de uso de nirsevimab para personal sanitario <sup>19,233,234</sup> .....	77
11. Bibliografía .....	80

## 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	Centro para el control y prevención de enfermedades de EE.UU. (siglas en inglés, <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> )
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
ECDC	Centro europeo para el control y prevención de las enfermedades (siglas en inglés, <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> )
EG	Edad Gestacional
EMA	Agencia Europea de Medicamentos (siglas en inglés, <i>European Medicines Agency</i> )
EMI	Enfermedad Meningocócica Invasiva
ENI	Enfermedad Neumocócica Invasiva
EPAR	Informe Público Europeo de Evaluación (siglas en inglés, <i>European Public Assessment Report</i> )
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (siglas en inglés, <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
HAdV	Adenovirus
HB	Hepatitis B
HBoV	Bocavirus humano
HPIV	Virus parainfluenza humano
HMPV	Metapneumovirus
IC	Intervalo de Confianza
IFN	Interferón
IM	Intramuscular
IRA	Infección Respiratoria Aguda
IRAG	Infección Respiratoria Aguda Grave
IVRI	Infección de las Vías Respiratorias Inferiores
IVRI VRS AM	Infecciones de Vías Respiratorias Inferiores debidas a VRS atendidas médicamente
ITU	Infección del Tracto Urinario
JCVI	Comité Asesor de Vacunación e Inmunización del Reino Unido (siglas en inglés, <i>Joint Committee on Vaccination</i> )
NAC	Neumonía Adquirida en la Comunidad
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Relación de probabilidades (siglas en inglés, <i>Odds ratio</i> )
PCR	Prueba de proteína C reactiva
RAM	Resistencia a los Antimicrobianos
RCEI	Razón Coste-Efectividad Incremental
RCUI	Razón de Coste-Utilidad Incremental
RESCEU	Proyecto consorcio europeo de VRS (siglas en inglés, <i>REspiratory Syncytial virus Consortium EUrope</i> )
RV	Rinovirus
SAGE	Grupo de Expertos para Asesoramiento Estratégico de OMS (siglas en inglés, <i>Strategic Advisory Group of Experts</i> )
SiVIRA	Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria
SNS	Sistema Nacional de Salud
SVGE	Sistema de Vigilancia de gripe en España
TLR	Receptor de tipo Toll (siglas en inglés, <i>Toll-like receptors</i> )
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UE	Unión Europea
VRS	Virus Respiratorio Sincitial

## Resumen ejecutivo

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la principal causa de infecciones en las vías respiratorias inferiores en la población infantil menor de un año, especialmente las relacionadas con bronquiolitis y neumonía, así como en la población adulta mayor de 65 años y en personas con condiciones de riesgo. A nivel mundial, es la segunda causa de muerte en el mundo en menores de un año. En España, las infecciones por VRS suponen anualmente una importante sobrecarga asistencial todos los inviernos, tanto en los servicios de atención primaria como en los hospitales, incluyendo visitas a urgencias, ocupación de las plantas de hospitalización y de las unidades de cuidados intensivos pediátricas.

Hasta ahora, no se disponía de una medida de prevención en población diferente de los grupos de riesgo en los que se estaba administrando el anticuerpo monoclonal palivizumab. La reciente autorización de nirsevimab, con un buen perfil de eficacia y seguridad, y el pico epidémico observado en la reciente temporada 2022-2023 tras la pandemia de COVID-19, ha motivado la realización de esta evaluación a pesar de no disponer de información suficiente para cubrir todos los criterios de evaluación establecidos para fundamentar modificaciones en el programa de inmunización de España, como es el caso de los estudios de coste-efectividad.

Por ello, tras realizar una revisión de la literatura científica y una evaluación del uso de nirsevimab en la población menor de 1 año, se recomienda por orden de prioridad, y solo para esta temporada 2023-2024, en los siguientes grupos de población:

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

Se deberá intentar inmunizar a la mayoría de la población diana al principio de la temporada de VRS (en el mes de octubre). Asimismo, los nacidos durante la temporada (octubre - marzo) deberán recibir nirsevimab de manera muy precoz (preferiblemente en las primeras 24-48 horas tras el nacimiento) debido a la mayor gravedad de la enfermedad de VRS en los primeros días de vida.

Se espera que próximamente estén disponibles otras estrategias de prevención, como vacunas para embarazadas. Por ello, estas recomendaciones y los grupos diana se revisarán para las siguientes temporadas.

## *Executive summary*

Respiratory syncytial virus (RSV) is the leading cause of lower respiratory tract infections in infants, especially those related to bronchiolitis and pneumonia, as well as in the adult population over 65 years of age and with underlying risk conditions. Worldwide, it is the second leading cause of death in children under one year of age. In Spain, RSV infections annually represent a significant healthcare burden every winter, both in primary care and in hospitals, including emergency room visits, occupation of hospital wards and pediatric intensive care units.

Until now no prevention measure was available other than the monoclonal antibody palivizumab for high-risk groups. The recent authorisation of nirsevimab, with a good efficacy and safety profile, together with the epidemic peak observed in 2022-2023 season, after the COVID-19 pandemic, has prompted this evaluation despite not having all the evidence available to cover all the established evaluation criteria to amend immunisation programmes in Spain, as is the case of cost-effectiveness studies.

Therefore, after conducting a literature review and an evaluation of the use of nirsevimab in the population under 1 year of age, nirsevimab is recommended in the following population groups only for this season 2023-2024, prioritised as follows:

1. **Paediatric population at high risk of developing serious disease from RSV infection**, including: (a) preterm infants with <35 weeks gestational age (a single dose should be administered before 12 months of age); (b) patients with congenital heart disease (cyanotic and non-cyanotic) with significant hemodynamic involvement, (c) patients with bronchopulmonary dysplasia, and (d) patients with other underlying diseases with high risk of developing serious RSV bronchiolitis (see diseases in the recommendations section). In patients with underlying risk conditions b, c and d, nirsevimab should be administered before each RSV season before 24 months of age at the time of immunisation.
2. **Under 6 months of age** at the start of or during RSV season: For the 2023-2024 season, nirsevimab is recommended in children under 6 months of age born from 1 April 2023 until 31 March 2024. Priority will be given to immunise those born during the season and those born previously will be immunised as early as possible (October).

The majority of the target population should be immunised at the beginning of the RSV season (in October). In addition, those born during RSV season (October - March) should receive nirsevimab very early from birth (preferably within the first 24-48 hours from birth) due to the increased risk of developing serious disease from RSV infection in the first days of life.

Other prevention strategies, such as maternal vaccines, are expected to be available soon. Therefore, these recommendations and target groups will be reviewed for the following seasons.

## 1. Introducción

El virus respiratorio sincitial (VRS) se descubrió en 1956. Un año después se asoció como agente causal y principal responsable de la bronquiolitis<sup>1</sup>. Este virus constituye la principal causa de infecciones en las vías respiratorias inferiores (IVRI) en la población infantil menor de un año, especialmente las relacionadas con bronquiolitis y neumonía, así como en la población adulta mayor de 65 años y en personas con condiciones de riesgo. La enfermedad por VRS es la segunda causa de muerte en el mundo por infecciones en menores de un año después de la malaria<sup>2</sup>. En países de alta renta, como España, las infecciones por VRS suponen anualmente una importante sobrecarga asistencial todos los inviernos, tanto en los servicios de atención primaria como en los hospitales, incluyendo visitas a urgencias, ocupación de las plantas de hospitalización y de las unidades de cuidados intensivos pediátricos<sup>3</sup>. No se dispone a día de hoy de un tratamiento específico para la enfermedad causada por VRS.

Desde la década de 1960 se lleva investigando el desarrollo de diferentes vacunas y estrategias para la prevención de las IVRI causadas por VRS. Los primeros ensayos clínicos se realizaron con una vacuna que contenía el virus inactivado con formalina. Algunos de los sujetos vacunados desarrollaron formas más graves de enfermedad que los no vacunados tras exponerse al virus de manera natural, ocasionando dos fallecimientos<sup>4,5</sup>. Estos acontecimientos paralizaron durante décadas el desarrollo de nuevas vacunas frente a VRS. Otros obstáculos que han retrasado el desarrollo de vacunas frente a VRS han sido aspectos como la lenta evolución en el conocimiento de la respuesta inmunitaria, las dificultades para identificar el antígeno inmunizante adecuado y la falta de un modelo animal ideal<sup>1,6</sup>.

A pesar de la investigación llevada a cabo en los últimos 50 años, hasta la fecha solo hay una estrategia de prevención primaria autorizada y disponible para un subgrupo muy reducido de la población infantil menor de 2 años de edad con alto riesgo de padecer enfermedad grave. Esta estrategia la constituye el anticuerpo monoclonal palivizumab (Synagis®, AstraZeneca), autorizado en EE.UU. en 1998<sup>7</sup> y en la Unión Europea (UE) en 1999<sup>8</sup>, cuya administración proporciona inmunización pasiva y, con ello, cierto grado de protección frente a la infección por VRS y sus complicaciones.

No se dispone en este momento de medidas farmacológicas de prevención de las IVRI causadas por VRS de uso generalizado en la población más allá de las medidas higiénico-dietéticas, entre las que se cuenta la lactancia materna en el caso de la población infantil. De hecho, las medidas utilizadas para el control de la pandemia de COVID-19 en 2020, y otros posibles factores como la interferencia vírica, distorsionaron la estacionalidad de VRS. En la temporada 2022-2023, se ha observado un exceso de pico epidémico y de hospitalizaciones por infección causada por VRS por falta de exposición a este virus durante los primeros meses de vida en las temporadas anteriores.

En los últimos 15 años se ha ido trabajando en el desarrollo de diferentes alternativas de inmunoprofilaxis frente a la infección por VRS, tales como anticuerpos monoclonales con vida media prolongada para la inmunización pasiva de recién nacidos y menores de 12 meses y vacunas frente a VRS durante el embarazo, en población infantil y en población adulta (especialmente en  $\geq 60$  años). Desde 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha trabajado en el establecimiento de los aspectos más importantes relacionados con la investigación, el desarrollo y la evaluación clínica de los nuevos productos en desarrollo para prevención de la enfermedad por VRS<sup>9-11</sup>. Se han publicado guías de consenso sobre las características que deben tener tanto los anticuerpos monoclonales para la inmunización frente a VRS<sup>12</sup> como las vacunas<sup>13</sup>, así como directrices sobre la calidad, seguridad y eficacia de dichas vacunas<sup>14</sup> y recientemente revisión de posibles recomendaciones<sup>15</sup>. Al mismo tiempo, desde 2016, la OMS está reforzando el sistema de vigilancia de VRS a nivel mundial<sup>16</sup>. Recientemente

se ha considerado la importancia de integrar esta vigilancia con la de otros virus respiratorios al igual que la necesidad de establecer una nomenclatura estandarizada y de clasificación de linajes en la notificación genómica de los virus circulantes, entre otros aspectos<sup>17</sup>.

Actualmente hay más de 33 fármacos candidatos, incluyendo vacunas y anticuerpos monoclonales, para la prevención de la infección por VRS<sup>18</sup>. Ocho de ellos se están evaluando en ensayos clínicos de fase 3<sup>6</sup> y el pasado 31 de octubre de 2022, la Comisión Europea autorizó la comercialización del anticuerpo monoclonal nirsevimab (Beyfortus®, AstraZeneca, comercializado en España por Sanofi), para la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores producida por VRS en neonatos y lactantes durante su primera temporada de exposición al virus<sup>19</sup>.

Si bien nirsevimab es un anticuerpo monoclonal, su utilización a nivel poblacional para la prevención primaria de la enfermedad por VRS persigue el mismo objetivo de prevención primaria que el de las vacunas en edad pediátricas. Por ello, para su evaluación de recomendaciones de uso poblacional se ha seguido el procedimiento establecido en 'Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación de España'<sup>20</sup>. Además, se ha realizado una revisión bibliográfica específica en cada apartado y se han consultado guías, manuales y recomendaciones oficiales relevantes.

El objetivo de este documento es evaluar la utilización de nirsevimab en la población infantil para la inmunoprofilaxis de la enfermedad por VRS en la temporada 2023-2024.

A fecha de este documento, han emitido recomendaciones oficiales las autoridades del Reino Unido para lactantes y personas de 75 o más años<sup>21</sup> y de Estados Unidos para la población de 60 o más años<sup>22</sup>.

A medida que se vayan autorizando y estando disponibles otras estrategias de inmunización frente a VRS, se volverán a revisar estas recomendaciones y los grupos diana.

## 2. Carga de la enfermedad

### 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>23</sup>. Para este virus el único huésped conocido es 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>23</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 genética y antigénicamente los virus pertenecientes a los dos subgrupos genéticos (VRS-A y B)<sup>24</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 los virus pertenecientes al genotipo ON1 para VRS-A y el BA9 para VRS-B están presentes<sup>25</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>26,27</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>24</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 epítopos antigénicos (Ø, I, II, III, IV y V). La capacidad de neutralización de los anticuerpos dirigidos a los epítopos preF es mayor que para los dirigidos a los epítopos 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>28</sup>.

Los casos graves de infección por VRS se han visto asociados a una regulación inmune inmadura a nivel sistémico en la que predomina una respuesta de los linfocitos T colaboradores tipo 2 (Th2) frente a la inmunidad antiviral de los linfocitos T tipo 1 (Th1) mediada por interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), hecho que se relaciona, posteriormente a la infección aguda, con una vía aérea más reactiva y propensa al asma, particularmente en prematuros. Se proponen como mecanismos la disminución de la producción de interferón tipo 1 (IFN-1), del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e IFN- $\gamma$  por parte de las células T reguladoras y  $\gamma\delta$ , así como un aumento de diversas interleucinas (IL-4, IL-5, IL-13 e IL-33) producidas por células dendríticas, linfocitos Th2 y células linfoides innatas tipo 2<sup>29</sup>. Sin embargo, algunos estudios ponen en duda estos hallazgos<sup>30</sup>. Es probable que la interacción inmunitaria entre la infección temprana por VRS y el desarrollo posterior de sibilancias también esté influenciada por factores genéticos y ambientales.

Para determinar qué factores inmunológicos pueden determinar la evolución clínica, se compararon casos leves controlados ambulatoriamente infectados por VRS con casos graves hospitalizados. Los casos leves mostraron mayor carga vírica de VRS, mayor inducción de genes de células plasmáticas e IFN, y disminución de la expresión de genes de inflamación y neutrófilos en comparación con aquellos que tenían formas de presentación grave y estaban hospitalizados. El análisis multivariable confirmó que la sobreexpresión de IFN se asoció con menores probabilidades de hospitalización sugiriendo que las respuestas inmunitarias innatas sólidas están asociadas con enfermedad leve por VRS en la población infantil menor de 2 años<sup>31</sup>. En un reciente estudio se observó además que la población infantil con enfermedad leve por VRS y los mayores de 6 meses tenían concentraciones más altas de IFN en las mucosas, lo que sugiere que la maduración de este tipo de respuestas está asociada con una mayor protección frente a la enfermedad grave causada por VRS<sup>32</sup>. Además, se sabe que dos proteínas no estructurales de VRS, NS1 y NS2, así como la glicoproteína G, mencionada anteriormente, actúan como mecanismo vírico para la evasión de la respuesta inmune, ya que suprimen la producción de IFN-1. Por tanto, esta evidencia científica ha impulsado vías de estudio para la profilaxis frente a la

infección por VRS y se han concentrado los esfuerzos terapéuticos en mejorar la producción de IFN-1<sup>33</sup>.

Como otros virus ARN, 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 de 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>34</sup>, tienen como principales características la presencia de una gran duplicación de 72 o 60 nucleótidos en la glicoproteína G, respectivamente<sup>35,36</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 un tratamiento antivírico (ver apartado 4.2 sobre presión selectiva de VRS).

## 2.2. Clínica y complicaciones de la infección por VRS

### 2.2.1. Población infantil

La infección por VRS en la infancia es una infección de carácter universal. Todos los menores de 2 años la adquieren en algún momento; asimismo, son muy frecuentes las reinfecciones a lo largo de la vida. Esta infección puede ocasionar diferentes cuadros clínicos, siendo la bronquiolitis el más frecuente y relevante entre los casos más graves, pero probablemente el más frecuente sea la infección de vías respiratorias altas. Además, esta infección también es responsable de numerosos episodios de sibilancias recurrentes.

### **Bronquiolitis**

La bronquiolitis es la forma clínica secundaria a la infección vírica que con más frecuencia da lugar a cuadros de sibilancias en la infancia. Su abordaje y manejo es dinámico y cambia con el tiempo<sup>37,38</sup>. VRS causa aproximadamente el 60-70% de todas ellas, seguido por rinovirus (RV), bocavirus humano (HBoV), adenovirus (HAdV) y metapneumovirus (HMPV)<sup>39</sup>. Afecta a las vías respiratorias inferiores y, tras un período catarral, cursa fundamentalmente con obstrucción e inflamación de los bronquiolos terminales. Constituye la causa más frecuente de enfermedad respiratoria y hospitalización en menores de 1 año en los países de alta renta (más del 80% son menores de 6 meses). Anualmente, el 10% de todos los menores de 1 año sufren una bronquiolitis, lo que resulta en una importante sobrecarga asistencial en los servicios de atención primaria y urgencias. Alrededor del 1-2% de las bronquiolitis presentan suficiente gravedad como para requerir ingreso hospitalario y de éstas, alrededor de un 10% precisan atención en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), siendo la mayoría de estos casos en población infantil previamente sana<sup>40-42</sup>.

Clínicamente se caracteriza por ser el primer episodio de taquipnea y disnea respiratoria (respiración sibilante) en los 24 primeros meses de vida o por la presencia de hipoxia (saturación

de oxígeno <94%) por pulsioximetría e hiperinsuflación en la radiografía de tórax en ausencia de sibilancias<sup>43-45</sup>.

Los síntomas que asocia son congestión nasal, tos y fiebre en grado variable seguidos de dificultad respiratoria, aleteo nasal, tiraje y dificultad para la alimentación por vía oral. Un porcentaje no despreciable (hasta un 10%) de los menores de 1 año ingresados por bronquiolitis desarrollan apneas. En algunos casos la apnea es una de las primeras manifestaciones de la enfermedad, constituyendo la prematuridad un factor de riesgo.

### **Episodios de sibilancias recurrentes**

Estos episodios, similares a la bronquiolitis en su presentación clínica, han sido objeto de numerosos estudios longitudinales con respecto a su evolución a largo plazo. La etiología, al igual que en la bronquiolitis, es vírica y los virus implicados son en primer lugar VRS (40%), seguido muy de cerca por RV (30%), HAdV, HBoV y HMPV y con menor participación del resto de los virus respiratorios (virus de la gripe, virus parainfluenza humanos (HPIV) y coronavirus humanos estacionales)<sup>46</sup>. Se trata de episodios de sibilancias a consecuencia de infecciones en pacientes que han presentado algún episodio similar previo, en los primeros 2 años de vida<sup>47</sup>. Estos episodios han recibido muy distintas denominaciones, como bronquitis disneizante del lactante, bronquitis espástica, etc. Actualmente, el término más utilizado y aceptado es el de episodio de sibilancias asociado a infección vírica.

En población infantil mayor de 3 años de edad, VRS es también un agente desencadenante de crisis asmáticas, aunque en menor proporción que otros virus respiratorios como RV.

### **Neumonía**

Es sabido que la etiología vírica está presente entre un 30% y un 50% de las neumonías de forma aislada o en coinfección con bacterias, siendo más frecuente la asociación con virus en la población infantil menor de 3 años<sup>48</sup>. Se encuentran implicados prácticamente todos los virus respiratorios, siendo más frecuentes VRS, HAdV, RV y HBoV. La asociación con sibilancias es el dato que con más frecuencia se relaciona con la etiología vírica de las neumonías<sup>49</sup>.

### **Complicaciones a corto plazo<sup>50,51</sup>**

Las complicaciones más frecuentes a corto plazo son las apneas que pueden ser la sintomatología de debut de la infección por VRS, especialmente en menores de 12 meses de edad, y la insuficiencia respiratoria, que requiere algún tipo de asistencia ventilatoria o suplementación de oxígeno por hipoxemia. Además, se pueden observar:

- Dificultad en la ingesta de alimento y líquidos, con riesgo de hipoglucemia, desnutrición o deshidratación, que requiere administración de hidratación o nutrición por sonda gástrica o por vía parenteral.
- Sepsis debida al propio virus, que exige diagnóstico diferencial con sepsis por coinfección o sobreinfección bacteriana.
- Coinfección o sobreinfección por bacterias favorecida por la infección vírica previa que dan lugar a otitis media aguda, otomastoiditis, neumonía y sepsis de origen bacteriano.

### **Efectos de la infección por VRS a largo plazo**

Es un hecho bien conocido que la enfermedad grave por VRS en los primeros meses de la vida, en especial si precisa hospitalización, es un factor de riesgo de desarrollo de sibilancias

recurrentes en la infancia y posteriormente asma y morbilidad respiratoria hasta la edad adulta<sup>52,53</sup>. Esto ocurre también con otros virus respiratorios, especialmente con RV<sup>54</sup>, pero también con HMPV<sup>55</sup>, por lo que la predisposición genética de los pacientes se muestra sin duda como un factor determinante, además de la exposición al virus<sup>56,57</sup>.

Aún está por dilucidar si la prevención de la infección por VRS podría evitar el desarrollo posterior de asma o si los pacientes susceptibles tendrán una evolución similar con otros virus respiratorios. En algunos estudios se ha observado menor frecuencia de sibilancias recurrentes a los 3 años en prematuros que recibieron palivizumab respecto a los que no lo recibieron<sup>58</sup> pero otros no se han observado una disminución del desarrollo de asma a la edad de 6 años<sup>59</sup>. La profilaxis con palivizumab en prematuros de 33-35 de edad gestacional (EG) ha mostrado una modesta disminución, de 2,7 días menos, de sibilancias por cada 100 pacientes-días respecto a los que recibieron placebo<sup>60</sup>. Otro ensayo clínico realizado con motavizumab (un anticuerpo monoclonal de segunda generación similar a palivizumab) mostró también disminución de las infecciones por VRS, pero no disminuyó los episodios de sibilancias recurrentes a los 3 años de edad<sup>61</sup>.

Recientemente se ha publicado los resultados del estudio INSPIRE (*The Infant Susceptibility to Pulmonary Infections and Asthma Following RSV Exposure*) el primer estudio diseñado para investigar la infección por VRS y el desarrollo posterior de asma. Se ha seguido prospectivamente a recién nacidos sanos a término durante 5 años, observándose que el riesgo de desarrollar asma es un 26% menos en aquellos no infectados por VRS en el primer año de vida (RR ajustado: 0,74; IC 95%: 0,58-0,94; p=0,014)<sup>62,63</sup>.

### **Población infantil con alto riesgo de enfermedad grave por VRS**

Las siguientes condiciones comportan un riesgo especial de complicaciones graves tras infecciones por VRS:

- Prematuros por debajo de 35 semanas de edad gestacional.
- Lactantes con displasia broncopulmonar<sup>64</sup>.
- Lactantes con cardiopatía congénita con alteración hemodinámica significativa (los que reciban tratamiento por insuficiencia cardiaca congestiva, aquellos con hipertensión pulmonar moderada o grave y niños con cardiopatía cianótica).
- Lactantes con inmunodepresión grave por procesos oncohematológicos, inmunodeficiencias primarias (sobre todo combinadas y agammaglobulinemia congénita), infección por VIH confirmada, y en tratamiento con inmunosupresores de forma continuada.
- Lactantes con trastornos congénitos del metabolismo.
- Lactantes con enfermedades neuromusculares, enfermedades pulmonares o malformaciones de las vías respiratorias que dificulten la capacidad de eliminar secreciones de vías respiratorias altas<sup>65</sup>.
- Lactantes con síndromes genéticos que conlleven trastornos de la inmunidad (como en síndrome de Down) o problemas respiratorios relevantes (como la fibrosis quística).
- Lactantes en cuidados paliativos.

Entre los factores de riesgo que predisponen a los lactantes a una bronquiolitis grave por VRS los más ampliamente reconocidos son la prematuridad, las enfermedades crónicas pulmonares y las enfermedades cardíacas congénitas<sup>66</sup>.

En una cohorte de lactantes prematuros de 0-12 meses, se observó que la tasa de fallo respiratorio por VRS fue de 3,83/1.000 y la de mortalidad fue de 0,8/1.000 lactantes, siendo la mortalidad tres veces superior en niños pretérmino comparado con niños nacidos a término<sup>67</sup>.

En un estudio retrospectivo de una cohorte de prematuros nacidos entre julio 1992 y abril 1996 y con edades gestacionales entre las semanas 23 y 36, tras el alta hospitalaria, el 3,2% precisó de rehospitalización por infección por VRS, siendo más frecuente en los menores de 32 semanas<sup>68</sup>.

Además de estas condiciones, destacan los niños con síndrome de Down, que presentan tasas de mortalidad más elevadas, estancias de hospitalización más largas, mayor necesidad de suplementación de oxígeno y uso de medicación adicional en comparación con los niños sanos<sup>69</sup>.

Y otro grupo de pacientes sometido a mayor riesgo con mayor mortalidad hospitalaria por VRS son los que padecen enfermedades neuromusculares<sup>40</sup>.

Los pacientes que presentan condiciones clínicas de alto riesgo tienen un mayor riesgo no sólo de precisar hospitalización, sino también de requerir cuidados intensivos, ventilación mecánica y de mortalidad con respecto a los lactantes que no pertenecen a estos grupos. También se ha observado un mayor riesgo de rehospitalización en los primeros 30 días tras el alta hospitalaria, hasta 3,7 veces, comparado con los grupos que no son de riesgo<sup>40</sup>.

### 2.2.2. Población adulta

En una revisión sistemática sobre la infección por VRS en la población adulta realizada en países de alta renta se estimó que VRS fue el responsable de un 5% de las infecciones respiratorias sintomáticas anuales y que la proporción de mortalidad asociada a este virus fue del 8%. Entre los adultos de alto riesgo, estos porcentajes fueron del 7% y del 10%, respectivamente<sup>70</sup>.

La infección por VRS en la población adulta puede ser asintomática (<5%), con síntomas parecidos al catarro común, o cursar con episodios de dificultad respiratoria. La mayoría de los pacientes van a desarrollar signos de infección del tracto respiratorio superior, como congestión nasal y rinorrea (22-78%) u odinofagia (16-64%) en los 3-5 días siguientes a la infección por el virus. También otros síntomas inespecíficos como astenia, anorexia y fiebre (48-56%) pueden ser muy variables en cuanto a su intensidad. A medida que la infección progresa y compromete el tracto respiratorio inferior, se pueden desarrollar otras manifestaciones como tos (85-95%), sibilancias (33-90%) y disnea (51-93%). Se han realizado estudios con tomografía computarizada que muestran habitualmente nódulos pulmonares y opacidades en vidrio esmerilado y las radiografías de tórax pueden mostrar cambios compatibles con neumonía. Las personas adultas infectadas por VRS presentan de forma más frecuente congestión nasal, tos productiva y sibilancias y, menos frecuentemente, desarrollan fiebre si lo comparamos con las infecciones causadas por el virus de la gripe<sup>71,72</sup>.

Los pacientes adultos con IVRI pueden evolucionar hacia un cuadro de insuficiencia respiratoria (8-13%) o muerte (2-5%) y el riesgo de progresión a la gravedad se ha visto asociada al tabaquismo, sobreinfección bacteriana y a linfopenia<sup>71,72</sup>.

Finalmente, se ha visto que la población adulta infectada por VRS hospitalizada tiene con mayor frecuencia enfermedades pulmonares crónicas subyacentes que los pacientes infectados por virus de la gripe. Además, VRS es una causa importante de exacerbación de asma, enfermedad cardiovascular subyacente o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). De todos los

ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca congestiva durante la temporada epidémica, se estima que un 5% puede ser atribuible a la infección por VRS. La mortalidad con estas exacerbaciones cardiovasculares parece ser mayor cuando la infección por VRS también está presente. Es importante, por tanto, considerar VRS como colaborador para los pacientes ingresados con estas comorbilidades cardiopulmonares y como una potencial diana para futuras intervenciones profilácticas y terapéuticas en este grupo poblacional<sup>59</sup>.

## 2.3. Epidemiología de la infección por VRS en España

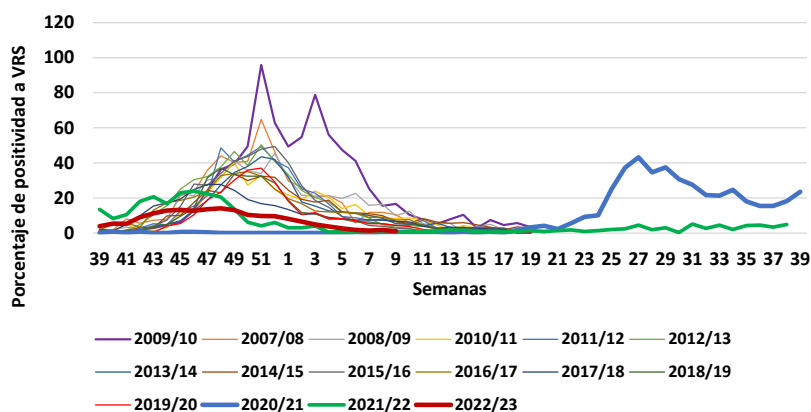
### 2.3.1. VRS antes y durante la pandemia de COVID-19, fuentes no centinela

Con anterioridad a la pandemia de COVID-19, la vigilancia de VRS en España se llevaba a cabo en el marco del Sistema de Vigilancia de Gripe en España (SVGE), como sistema complementario a la vigilancia de gripe, con el objetivo de analizar la evolución de la intensidad de circulación y la estacionalidad de las ondas epidémicas de VRS, además de poder caracterizar mejor la presentación de las epidemias gripales<sup>73</sup>. La información de detecciones de VRS y números de muestras analizadas en muestras no centinela recogidas con fines diagnósticos procedía de la notificación voluntaria de hospitales pertenecientes a 13 CCAA.

Durante las temporadas previas a la pandemia de COVID-19, la mayor parte de las ondas estacionales de VRS presentaron el pico máximo de positividad entre la última semana de diciembre y la primera de enero (Figura 1), con una anticipación de entre 2 y 8 semanas respecto al pico de actividad gripal, con excepción de la temporada pandémica 2009-10 (pandemia de gripe A(H1N1)pdm09), en la que la circulación gripal fue anterior a la de VRS en 8-9 semanas<sup>73</sup>.

Con la emergencia de la pandemia de COVID-19 se mantuvo la vigilancia de VRS a partir de fuentes no centinela, si bien este sistema como el resto de los integrados en el SVGE, sufrió una distorsión que condujo a un menor número de muestras analizadas y de detecciones notificadas de VRS, lo que hace observar con cautela la comparación de la intensidad de la circulación de VRS antes y después de la pandemia de COVID-19. Sin embargo, una serie temporal de positividad a VRS durante 16 temporadas de vigilancia a partir de fuentes no centinela, en la que participan laboratorios de microbiología de la mayoría de CCAA, permitió comparar la estacionalidad de VRS en las temporadas pre y post-pandémicas de COVID-19 y su alteración del patrón de circulación habitual (Figura 1).

**Figura 1. Porcentaje de positividad a VRS. Vigilancia no centinela. España, 2009-2023\***



\* hasta semana 10/2023

La pandemia de COVID-19 y la consiguiente implementación de estrategias de mitigación (restricciones de viaje, distanciamiento social, medidas de higiene personal y el uso de mascarillas) contribuyeron a disminuir drásticamente la actividad de muchos virus respiratorios, si bien también podrían contribuir otros factores, entre los que se incluye la interferencia vírica de un virus pandémico con otros agentes víricos<sup>74</sup>. Así, durante la temporada 2020-2021, la información sobre VRS a partir de fuentes no centinela detectó una práctica ausencia de circulación del virus en su periodo habitual, mientras que, coincidiendo con la relajación de medidas de mitigación, tuvo lugar la presentación de una onda epidémica en la primavera-verano de 2021, sin precedentes, con un pico en julio de 2021 (Figura 1). En las dos temporadas posteriores, 2021-2022 y 2022-2023, se han observado ondas estacionales de VRS que, si bien tienen una presentación más temprana de lo habitual (inicio en octubre), se desarrollan casi en su totalidad antes de final de año, lo que sugiere una progresiva evolución hacia la estacionalidad habitual de VRS en España (Figura 1).

### 2.3.2. Vigilancia de infección respiratoria aguda (SiVIRA) de fuentes centinela

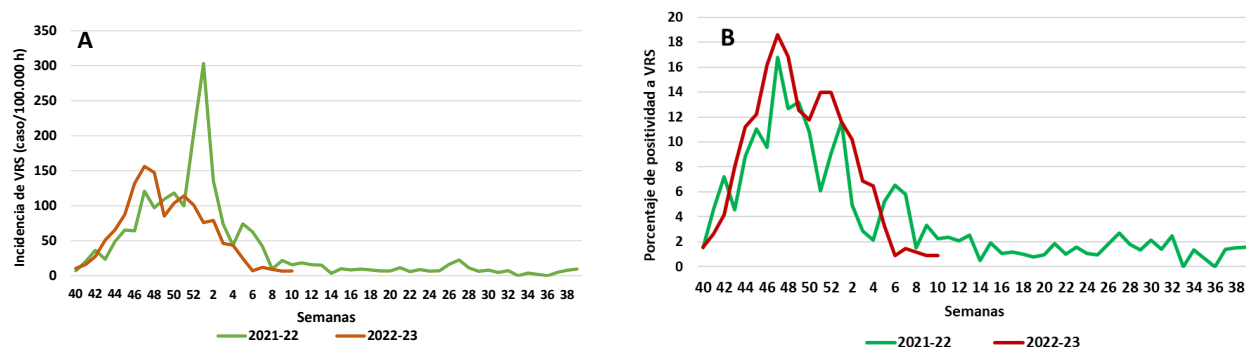
Con la emergencia de la pandemia de COVID-19, y siguiendo las recomendaciones internacionales del Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) y la OMS, se inició en España el establecimiento del Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda (SiVIRA), constituido por los sistemas centinela de infección respiratoria aguda (IRA) en atención primaria y de infección respiratoria aguda grave (IRAG) en hospitales. La vigilancia de IRAs e IRAGs surge de la adaptación y la experiencia previa del SVGE y su 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>75</sup>. A partir de la temporada 2021-2022, los nuevos sistemas de vigilancia centinela SiVIRA han ofrecido información, no sólo sobre la epidemiología y estacionalidad de VRS, sino también de su carga de enfermedad en ambos ámbitos sanitarios.

A continuación se muestran los resultados del análisis de los datos a partir de la vigilancia centinela con SiVIRA obtenidos a partir de los 'informes semanales de vigilancia centinela de IRAs y de IRAGs: virus de la gripe, SARS-CoV-2 y otros virus respiratorios'<sup>76</sup> y del 'Informe anual SiVIRA de Vigilancia de los virus de la gripe, SARS-CoV-2 y VRS. España, temporada 2021-2022'<sup>77</sup>.

#### **A. VRS en atención primaria - vigilancia centinela de IRAs**

La infección por VRS en pacientes atendidos en atención primaria en las temporadas 2021-2022 y 2022-2023 presentó picos de incidencia en los meses de otoño-invierno, indicando una presentación algo más temprana que en periodos pre-pandémicos de COVID-19, pero acercándose a la estacionalidad habitual de VRS, como refleja también la vigilancia no centinela en estas temporadas (Figura 2A). La incidencia semanal máxima de VRS se situó en torno a los 150 y 200 casos de VRS/100.000 habitantes, con excepción de un pico en la primera semana de 2022 (300 casos de VRS/100.000 habitantes) que no se descarta fuera debido a una alteración puntual de la información de vigilancia. La positividad a VRS de las muestras de IRAs en atención primaria señala una circulación similar en intensidad y presentación en el tiempo en las dos temporadas, con picos de positividad del 17% y 19% ambos en la semana 47 (final de noviembre) (Figura 2B).

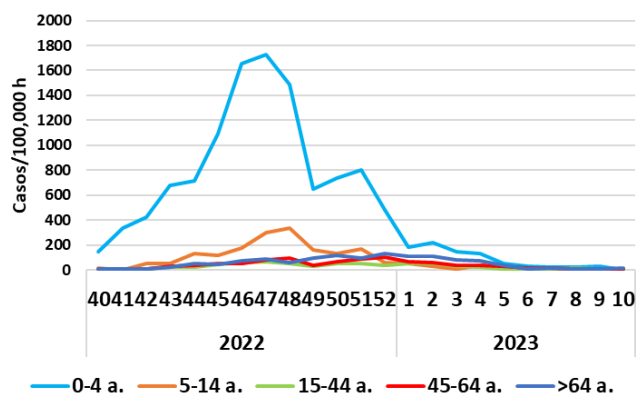
**Figura 2. Tasa estimada de incidencia semanal de infección por VRS en atención primaria (A) y porcentaje de positividad en muestras centinela de IRAs (B). Vigilancia centinela de IRAs, temporadas 2021-22 y 2022-23\*.**



\* hasta semana 10/2023

Por grupos de edad, en la temporada 2022-2023, el grupo de 0-4 años de edad presentó la máxima afectación de infección por VRS en atención primaria, con una incidencia semanal máxima de 1.769 casos de VRS/100.000 habitantes, seguido del grupo de 5-14 años (304 casos de VRS/100.000 habitantes), en la semana 47/2022 y 48/2023, respectivamente (Figura 3).

**Figura 3. Tasa estimada de incidencia semanal de infección por VRS en atención primaria por grupos de edad. Vigilancia centinela de IRAs, temporada 2022-2023 (hasta semana 10/2023)\***



\* hasta semana 10/2023

La incidencia acumulada de casos de infección por VRS atendidos en atención primaria en la temporada 2021-2022 fue máxima en el grupo de 0-4 años de edad, seguida del grupo de 5-14 años (12.522 y 2.234 casos de VRS/100.000 habitantes, respectivamente). En personas de 65 o más años la incidencia fue más de 10 veces menor que la máxima (934 casos VRS/100.000 habitantes). El mismo patrón se observa en la temporada 2022-2023 (hasta la semana 10/2023), con máxima incidencia en el grupo de 0-4 años de edad, seguidos del grupo de 5-14 años (12.494 y 1.968 casos por/100.000 habitantes), mientras que la afectación en el grupo de 65 o más años ha sido mayor, en relación con el resto de grupos de edad, que la temporada previa (1.308 casos/100.000 habitantes) (Tabla 1).



**Tabla 1. Incidencia acumulada (IA) de infección por VRS por 100.000 habitantes en consultas de atención primaria, por temporada y grupo de edad. Vigilancia centinela de IRAs, temporadas 2021-22 y 2022-23\***

Grupo edad	2021-22		2022-23	
	IA (IC 95%)		IA (IC 95%)	
< 5 años	12.522	(12.471-12.573)	12.494	(12.443-12.545)
5-14 años	2.234	(2.220-2.247)	1.968	(1.956-1.981)
15-44 años	1.560	(1.554-1.566)	668	(664-672)
45-64 años	1.704	(1.697-1.710)	962	(957-967)
≥65 años	934	(928-941)	1.308	(1.300-1.315)

\* hasta semana 10/2023

En términos de carga para el sistema sanitario, se han estimado 937.135 y 701.579 consultas por infección por VRS en atención primaria a nivel nacional en las temporadas 2021-2022 y en la 2022-2023 (hasta la semana 10/2023), respectivamente (Tabla 2). El porcentaje de casos en el grupo de 0-4 años de edad y en el grupo de 5-14 años es mayor en la temporada 2022-2023 que en la 2021-2022 (33% frente a 25% y 16% frente a 11%, respectivamente). En el grupo de 65 o más años se observó un porcentaje relativo de infección por VRS en atención primaria dos veces mayor en la temporada 2022-2023 que en la temporada 2021-2022 (18% frente a 9%).

En términos poblacionales, el grupo de 0-4 años de edad tiene las mayores tasas de incidencia acumulada de infección por VRS atendidos en consultas de atención primaria, seguidos del grupo de 5-14 años. Si bien la incidencia acumulada de VRS en personas de 65 o más años es mucho menor, el número de pacientes de este grupo de edad atendidos por infección por VRS en atención primaria es considerable, algo más de la mitad que el grupo de 0-4 años, en la temporada 2021-2022 y 2022-2023, respectivamente.

**Tabla 2. Número estimado de casos de infección por VRS atendidos en consultas de atención primaria en España. Vigilancia centinela de IRAs. Temporadas 2021-22 y 2022-23\* (desde la semana 40/2022 hasta la semana 10/2023\*)**

Grupo edad	Temporada 2021-22		Temporada 2022-23*	
	N	Porcentaje del total (%)	N	Porcentaje del total (%)
< 5 años	234.386	25,01	230.856	32,91
5-14 años	107.147	11,43	94.181	16,23
15-44 años	265.863	28,37	113.858	19,74
45-64 años	241.483	25,77	138.485	13,42
≥65 años	88.253	9,42	124.199	17,70
<b>Total</b>	<b>937.135</b>	<b>100</b>	<b>701.579</b>	<b>100</b>

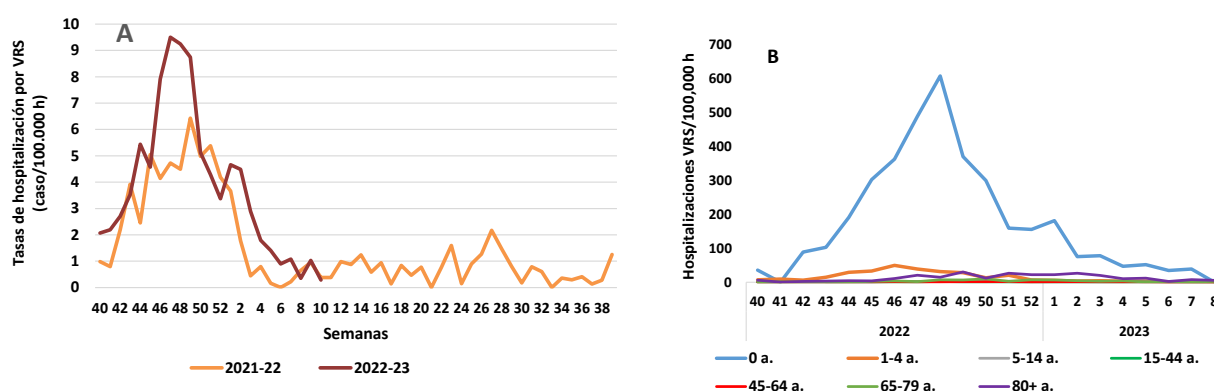
\* hasta semana 10/2023

## B. VRS en hospitales - vigilancia centinela de IRAGs

Las tasas semanales de hospitalización por VRS mostraron una mayor intensidad en la temporada 2022-2023 que en la previa (2021-2022), con picos máximos de hospitalización de 9,50 y 6,10 hospitalizaciones por VRS por 100.000 habitantes, en las semanas 47/2022 y 49/2021, respectivamente (Figura 4A).

En la temporada 2022-2023, el grupo <1 año mostró tasas de hospitalización mucho mayores que el resto de los grupos de edad, con una tasa máxima semanal de 609 casos por 100.000 habitantes, seguidas, con mucha diferencia, del grupo de 1-4 años y el de ≥80 años (50 y 30 casos por 100.000 habitantes, respectivamente) (Figura 4B).

**Figura 4. Tasa semanal estimada de hospitalización por VRS en las temporadas 2021-22 y 2022-23 para todas las edades (A) y por grupos de edad en la temporada 2022-23\* (B). Vigilancia centinela de IRAG.**

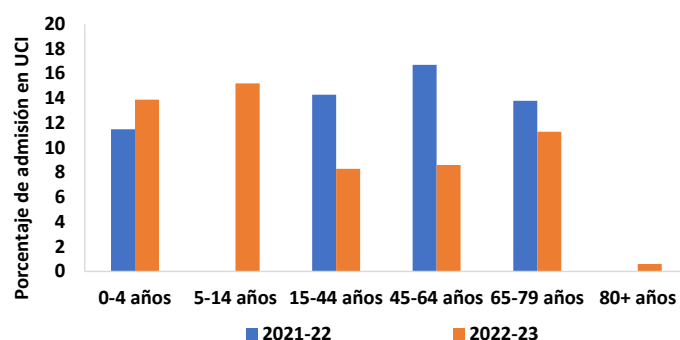


\* hasta semana 10/2023

La gravedad de la infección por VRS se estima mediante los indicadores del porcentaje de ingreso en UCI y de defunción entre las personas hospitalizadas con VRS. Ambos son todavía inestables, porque se obtienen de sistemas que todavía no están totalmente consolidados y, además, los datos de la temporada 2022-2023 completa, todavía no están disponibles, dado que ésta no ha finalizado.

Cuando se compara el porcentaje de ingreso en UCI entre las temporadas 2021-2022 y 2022-2023, en el grupo de 0-4 años se observa un mayor porcentaje de ingreso en UCI en la temporada 2022-2023 que en la temporada previa. En contraste, en pacientes de 15-79 años se observa una mayor proporción de ingreso en UCI en la temporada previa 2021-2022 que en la actual (Figura 5).

**Figura 5. Porcentaje de ingreso en UCI entre los hospitalizados por VRS por grupos de edad. Vigilancia centinela de IRAG, temporadas 2021-22 y 2022-23\***



\* hasta semana 10/2023

En la temporada 2022-2023, se observaron mayores tasas acumuladas de hospitalización por VRS en todos los grupos de edad (con excepción del grupo de 45-64 años) que en la temporada previa 2021-2022. Los grupos de 0-4 años y el de 80 y más años presentan en la temporada actual 2022-2023 las mayores tasas acumuladas de hospitalización (hasta la semana 10/2023), con 926 y 264 hospitalizaciones por VRS/100.000 habitantes, respectivamente (Tabla 3).

**Tabla 3. Tasas acumuladas de hospitalización (TAH) por VRS por 100.000 habitantes, por grupo de edad. Vigilancia centinela de IRAG, temporadas 2021-22 y 2022-23\***

Grupo edad	2021-22		2022-23*	
	TAH	(IC 95%)	TAH	(IC 95%)
< 5 años	616,6	(604,4-626,9)	926,5	(912,7-940,5)
5-14 años	4,5	(4,0-5,2)	21,5	(20,2-22,8)
15-44 años	5,0	(4,7-5,3)	5,2	(4,8-5,5)
45-64 años	15,5	(14,9-16,2)	11,7	(11,1-12,2)
65-79 años	58,0	(56,2-59,9)	67,7	(65,8-69,7)
80 y más años	149,7	(145,2-154,2)	264,2	(258,3-270,2)

\* hasta semana 10/2023

Se ha estimado una carga de enfermedad de VRS para el sistema hospitalario de 32.787 y 22.913 hospitalizaciones por VRS a nivel nacional, en las temporadas 2021-2022 y 2022-2023 (hasta la semana 10/2023), respectivamente (Tabla 4). En el grupo de 0-4 años de edad, el número estimado de hospitalizaciones es mayor en la temporada 2022-2023 (17.102 hospitalizaciones hasta la semana 10/2023) que en toda la temporada 2021-2022 (11.522 hospitalizaciones). En la presente temporada 2022-2023 se ha podido estimar la carga hospitalaria de VRS desagregando el grupo del grupo de 0-4 años de edad en <1 año y 1-4 años. El mayor número de hospitalizaciones por VRS se observa en los de menos de 1 año, seguido del grupo de 80 y más años, con un 38% (12.422 hospitalizaciones) y un 23% (7.618 hospitalizaciones) con respecto a las hospitalizaciones totales en ambos grupos de edad, respectivamente (Tabla 4).

**Tabla 4. Número estimado de hospitalizaciones por VRS atendidos en España. Vigilancia centinela de IRAG. Temporadas 2021-22 y 2022-23 (desde la semana 40/2022 hasta la semana 10/2023)**

2021-2022			2022-2023*		
Grupo de edad	N	Porcentaje del total (%)	Grupo de edad	N	Porcentaje del total (%)
<5 años	11.522	50,28	<1 años	12.422	37,9
5-14 años	218	0,95	1-4 años	4.680	14,3
15-44 años	849	3,71	5-14 años	1.027	3,1
45-64 años	2.201	9,61	15-44 años	875	2,7
65-79 años	3.809	16,62	45-64 años	1.667	5,1
80 y más años	4.314	18,83	65-79 años	4.499	13,7
Total	22.913	100	80+ años	7.618	23,2
			Total	32.787	100

\* hasta semana 10/2023

La letalidad entre los hospitalizados por VRS es otro indicador de gravedad que sólo se ha observado, en el sistema de vigilancia de IRAG, en los pacientes de más de 65 años. En la temporada 2022-2023, la letalidad es mayor que para la temporada 2021-2022 en los pacientes de 80 o más años (9% frente a 5%), mientras que para pacientes de 65-79 años la letalidad es mayor en la temporada previa que en la actual (7% frente a 5%). Hasta la semana 10/2023, no se han observado fallecimientos por VRS en personas menores de 45 años.

En este sistema de vigilancia, los datos del grupo <5 años de edad no se pueden desglosar en subgrupos, por lo que no se puede obtener datos de carga de enfermedad en menores de 12 meses.

## 2.4. Revisión de la literatura sobre epidemiología de VRS

A nivel mundial, VRS supone una importante carga de enfermedad. Según una revisión sistemática de 481 estudios, se estimó que asociado a VRS en el año 2019 se produjeron un total de 33 millones de episodios de infecciones respiratorias (IC 95%: 25,4-44,6 millones), 3,6 millones de ingresos hospitalarios (IC 95%: 2,9-4,6 millones), 26.300 defunciones hospitalarias (IC 95%: 15.100-49.100), así como 101.400 muertes totales (IC 95%: 84.500-125.200) en el grupo <5 años de edad. En el grupo de 0 a 6 meses de edad, se estima que se producen 6,6 millones de episodios (IC 95%: 4,6-9,7 millones) al año, lo que supone un 20% del total, así como 1,4 millones de ingresos por este motivo (IC 95%: 1-2 millones), un 38,8% del total, siendo la tasa de ingreso hospitalario (Tabla 5) mayor que en franjas etarias mayores<sup>78</sup>.

Respecto a mortalidad, se estimaron 45.700 (IC 95%: 38.400-55.900) fallecimientos totales atribuibles a VRS y 13.300 (IC 95%: 6.800-28.100) muertes hospitalarias por VRS, representando el 45% y el 50,6% respectivamente del total que ocurren en el grupo de 0-60 meses de manera global. En total, el 2% de todos los fallecimientos en este grupo de edad (0-60 meses) (IC 95%: 1,6-2,4%) y el 3,6% de las muertes en edades entre 28-60 meses de edad (IC 95%: 3-4,4%) fueron atribuibles a VRS<sup>78</sup>.

**Tabla 5. Tasa de ingreso hospitalario por 1.000 niños (IC 95%) por infección respiratoria de vías inferiores asociadas a VRS a nivel mundial**

Edad	Países de baja renta	Países de alta renta	Total
0-3 meses	23,5 (15,2–36,3)	36,9 (20,9–65,0)	24,7 (17,5–37,1)
3-6 meses	16,7 (11,2–24,9)	20,6 (12,4–34,1)	17,0 (12,4–24,9)
0-6 meses	19,3 (13,1–28,6)	29,3 (20,0–42,8)	20,2 (14,9–29,1)
6-12 meses	10,0 (6,9–14,4)	11,1 (7,1–17,4)	10,0 (7,4–14,3)
12-60 meses	1,5 (1,0–2,3)	1,7 (1,3–2,3)	1,5 (1,1–2,2)

*Adaptado de Li Y et al. (2022)*

Según distintos estudios multicéntricos se evidencia como la carga de enfermedad es mayor a menor edad, estimando que, de media, las hospitalizaciones por VRS pueden suponer el 45% (IC 95%: 42-47%) del total de las infecciones respiratorias en <1 año<sup>79</sup>. Uno de ellos, realizado en 5 países europeos, entre los que se encuentra España, con 9.154 nacidos a término entre julio 2017 y abril 2020, seguidos durante su primer año de vida, y una cohorte anidada de 993 de los nacidos a término en los que se realizó vigilancia activa, muestra una incidencia de hospitalización asociada a VRS del total de la cohorte del 1,8% (IC 95%: 1,6-2,1%). Es decir, uno de cada 56 de los nacidos a término ingresa en el hospital por una infección por VRS durante el primer año de vida en países de alta renta, de los cuales el 57,9% eran <3 meses de edad. La incidencia de hospitalización en los diferentes países en función de la edad se describe en la Tabla 6, siendo mayor en España que la media, así como la incidencia en el resto de países estudiados, en los grupos de menor de 3 meses, de 3 a 6 meses y en el grupo <12 meses de edad<sup>80</sup>.

**Tabla 6. Tasa de ingreso hospitalario por 1.000 personas/mes (IC 95%) por infección respiratoria de vías inferiores asociadas a VRS en según edad y en los distintos países estudiados.**

País	<3 meses	3-6 meses	6-12 meses	<12 meses
Total	3,26 (2,63-4,04)	1,67 (1,23-2,27)	0,65 (0,45-0,92)	1,56 (1,33-1,82)
Escocia	3,88 (2,60-5,80)	1,55 (0,82-2,92)	1,21 (0,73-2,00)	1,96 (1,48-2,61)
Inglaterra	3,46 (2,20-5,45)	2,56 (1,47-4,47)	0,72 (0,34-1,51)	1,87 (1,38-2,55)
España	4,01 (2,33-6,90)	3,34 (1,81-6,14)	0,46 (0,15-1,44)	2,07 (1,41-3,03)
Finlandia	2,07 (1,20-3,56)	0,80 (0,33-1,92)	0,31 (0,10-0,90)	0,87 (0,57-1,33)
Países Bajos	3,23 (2,02-5,18)	0,86 (0,33-2,27)	0,40 (0,14-1,15)	1,23 (0,83-1,81)

*Adaptado de Wildenbeest JG et al. (2022)<sup>80</sup>*

En el grupo <3 meses de edad, el pico superior de hospitalizaciones debidas a VRS se observó en los que tenían 1-2 meses de edad. La incidencia de hospitalización en función de la estación de nacimiento fue diferente, siendo mayor en los nacidos en otoño (2,6 por 1.000 personas por mes; IC 95%: 2,0-3,3) que en aquellos nacidos en invierno (1,1 por 1.000 personas por mes; IC 95%: 0,8-1,6 p=0,002) y primavera (0,8 por 1.000 personas por mes; IC 95%: 0,5-1,3; p=0,001). Además, la duración de la hospitalización fue mayor en el grupo <3 meses de edad comparado el grupo de 6-12 meses (p=0,004), pero no cuando se comparaba la duración de la hospitalización entre los grupos <3 meses y <6 meses (p=0,27). Del total que requirieron ingreso hospitalario, el 5,5% lo hicieron en cuidados intensivos pediátricos, el 0,09% del total de la cohorte incluida en el estudio; es decir, de un total de 8 ingresados en cuidados intensivos, 6 tenían <3 meses de edad (mediana de edad de 1 mes). La incidencia de infección por VRS

confirmada en la cohorte con vigilancia activa fue del 26,2% (IC 95%: 24,0-28,6%) y un 14,1% (IC 95%: 12,3-16,0%) precisaron atención médica por este motivo<sup>80</sup>.

Según otro estudio realizado en 8 países en el que se valoró la carga de enfermedad en población infantil menor de 2 años, de 2.401 incluidos en el estudio, el 8,6% presentaron episodios de IVRI debida a VRS. Se observó que la tasa de incidencia del primer episodio de IVRI asociadas a VRS en función del grupo etario decrecía a mayor edad, siendo de 7,35 casos por cada 100 personas y año en el grupo de 0-5 meses de edad (IC 95 %: 5,88-9,08), 5,50 en el grupo de 6-11 meses (IC 95%: 4,21-7,07) y 2,87 en los de 12-23 meses (IC 95%: 2,18-3,70). Igualmente, la tasa de incidencia de casos graves y hospitalizaciones asociadas a VRS también tendía a ser superior en el grupo de 0-5 meses y en zonas de baja renta. Se detectó VRS en el 40% de las IVRI en el grupo de 0-2 meses y aproximadamente en el 20% de los niños mayores<sup>81</sup>.

Otros estudios retrospectivos multicéntricos también evidenciaron que los nacidos 2 meses antes del pico de VRS fueron los que presentaron una mayor tasa de ingreso hospitalario por infección respiratoria por VRS. En uno de ellos, estos episodios representaron 9,9-21,2 días de ingreso por cada 1.000 menores de 5 años anualmente, con una mediana (rango intercuartílico) de días de ingreso de 2 (0,5-4 días) a 4 (2-6 días) entre los distintos países. Entre el 70 y 89% del total de días de ingreso fueron en el grupo <1 año, representando entre 40,3 (IC 95%: 40,1-40,4) y 91,2 (IC 95%: 90,6-91,8) días de ingreso por cada 1.000 niños al año. El número de días de ingreso por VRS fue superior en aquellos <1 año de edad con coinfección por otros virus respiratorios y, especialmente, en <6 meses de edad; 2,8-7,9 veces superior que otras infecciones respiratorias por otros patógenos en <3 meses de edad, 2,3-9,3 veces superior en el grupo de 3-5 meses, 1,1-4,8 veces superior en el grupo de 6-11 meses, mientras que fue inferior (0,4-0,9 veces) en los de 1-4 años de edad<sup>82</sup>. En el otro estudio también se evidenció una mayor tasa de hospitalizaciones asociadas a VRS en el grupo de menores de 2 meses de edad (>40 por cada 1.000 personas) con respecto al grupo de 1-2 años (entre 1,3 y 10,5 hospitalizaciones por cada 1.000 en función de los distintos países incluidos en el mismo)<sup>82</sup>.

En base a modelizaciones del proyecto RESCEU (*REspiratory Syncytial virus Consortium in EUrope*) también se han estimado las tasas de hospitalización en menores de 5 años en Europa, con una media de 245.244 hospitalizaciones (IC 95%: 224.688-265.799) debidas a infecciones respiratorias asociadas a VRS, ocurriendo el 75% en el grupo de <1 año de edad. El grupo de 0-2 meses fue el más afectado (71,6 por cada 1.000; IC 95%: 66,6-76,6); variando ampliamente las tasas de hospitalización entre los distintos países, entre 47,4 (IC 95%: 37,5-57,3) por cada 1.000 en Países Bajos a 98,3 (IC 95%: 88,5-108,1) por cada 1.000 en Francia, siendo en España de 69,4 (IC 95%: 59,6-79,2) por cada 1.000. La incidencia estimada de hospitalización por VRS en nuestro país de los <2 meses de edad es muy superior a la de otras franjas etarias para las que también es su primera temporada de exposición (Tabla 7)<sup>83</sup>.

**Tabla 7. Hospitalizaciones asociadas a VRS en función de los distintos grupos de edad. Año 2019.**

	0-2 meses (IC 95%)	3-5 meses (IC 95%)	6-11 meses (IC 95%)	12-35 meses (IC 95%)	36-59 meses (IC 95%)
Tasa media de hospitalizaciones asociadas a VRS por 1.000 habitantes por grupo de edad y año					
UE	71,6 (66,6-76,6)	38,9 (36-41,9)	17,9 (16,1-19,1)	5 (4,4-5,5)	1 (0,9-1,1)
España	69,4 (59,6-79,2)	32,6 (27,2-38)	16,8 (14-19,6)	3 (2-4,1)	0,8 (0,6-1)
Número de hospitalizaciones asociadas a VRS por grupo de edad y año					
UE	90.200 (83.923-96.476)	49.052 (45.328-52.776)	44.369 (40.529-48.208)	50.852 (45.249-56.456)	10.771 (9.659-11.883)
España	7.399 (6.356-8.442)	3.473 (2.897-4.048)	3.574 (2.975-4.172)	2.670 (1.762-3.578)	788 (585-992)

	0-2 meses (IC 95%)	3-5 meses (IC 95%)	6-11 meses (IC 95%)	12-35 meses (IC 95%)	36-59 meses (IC 95%)
Proporción de ingresos asociados a VRS					
UE	36,8%	20,0%	18,1%	20,7%	4,4%
España	41,3%	19,4%	20,0%	14,9%	4,4%

Adaptado de Del Riccio M et al. (2023)<sup>83</sup>. UE: Unión Europea

Atendiendo no sólo al criterio etario sino también a datos socioeconómicos, según estudios realizados con bases de datos hospitalarias de EE.UU. a lo largo de 10 años, estiman una incidencia anual de hospitalización por VRS en <1 año de edad en zonas de menor nivel socioeconómico (2.800 por cada 100.000) casi el doble de aquellas con nivel socioeconómico mayor (1.500 por cada 100.000)<sup>79</sup>.

Con respecto a la aparición de sibilancias recurrentes y asma tras la hospitalización por VRS, en un estudio retrospectivo realizado en una cohorte de población infantil daneses seguidos entre 1995 y 2018 en la que se compararon con aquellos nacidos a término hospitalizados por traumatismos, el cociente de riesgo fue de 2,37 (IC 95%: 2,08-2,70) en el grupo de menos de 1 año frente a 1,23 (IC 95%: 0,88-1,73) en el grupo de 6 y 9 años de edad, mientras que en nacidos de manera prematura los cocientes de riesgo fueron de 1,48 (IC 95%: 1,09-2,00) y 0,60 (IC 95%: 0,25-1,43) respectivamente, evidenciándose un riesgo aumentado de sibilancias recurrentes y asma en aquellos que fueron hospitalizados por infección por VRS con menos de un año<sup>84</sup>.

## 2.5. Estacionalidad de VRS e impacto de la pandemia de COVID-19

Previo a la pandemia de COVID-19, en países como Japón, ya se había descrito un cambio en la estacionalidad de las hospitalizaciones por VRS, con un punto de inflexión en 2016. Durante el período de estudio (de 2011 a 2019) en el 25,2% de las hospitalizaciones se confirmó la presencia de VRS por test antigénicos. Al comparar la temporada 2011-2012 con la 2018-2019, se produjo un incremento de la proporción de VRS positivos durante la época estival (del 6,8% al 46,3%), así como un descenso en el invierno (del 28,4% al 20,7%), estadísticamente significativo. Una tendencia similar se observó en el número de menores que requirieron oxígeno suplementario con anterioridad a 2016. Sin embargo, después del punto de inflexión en ese año, no se observaron diferencias significativas entre estaciones<sup>85</sup>.

La pandemia de COVID-19 ha afectado a la epidemiología de muchas enfermedades infecciosas, entre las que se encuentran las causadas por VRS. Este habitualmente presentaba una mayor incidencia durante otoño-invierno (típicamente de octubre a marzo) en países templados de ambos hemisferios<sup>86</sup>. Además de estos datos anteriores a la pandemia de COVID-19, las medidas de control no farmacológicas instauradas frente a COVID-19 llevaron a un descenso no habitual de casos de infección por VRS en 2020 en numerosos países<sup>87</sup> y ha hecho que se pueda valorar la gravedad de la infección cuando ésta ocurre en población infantil mayor que no han estado expuestos previamente al virus.

Sin embargo, en 2021, tras el levantamiento de las medidas, aparecieron picos no habituales de incidencia durante la primavera y verano en diferentes países del mundo, comenzando por Australia<sup>88</sup>, y entre los que se encontró España. Esta circulación atípica de VRS con un aumento de población infantil susceptible por la ausencia de circulación la temporada previa, supuso una importante disrupción de los sistemas sanitarios y una sobrecarga en la atención y cuidado pediátrico<sup>89</sup>.

Según un estudio realizado con una cohorte danesa, la incidencia de ingresos hospitalarios por VRS en la temporada tras el levantamiento de medidas de control frente a COVID-19 (temporada 2021-22) fue superior, siendo de 7.517 (IC 95%: 7.106-7.944) por 100.000 habitantes entre los <3 meses de edad y disminuyendo esta incidencia a mayor edad. Además, comparando la incidencia de ingresos hospitalarios asociados a VRS en <5 años de edad y la necesidad de ventilación mecánica en cuatro temporadas prepandémicas (de la 2016-17 a la 2019-20) frente a la temporada 2021-22, estos fueron mayores en la temporada 2021-22 en todos los grupos de edad (razón de riesgo 2,0; IC 95% 1,9-2,1;  $p < 0,0001$ - para hospitalización y 2,3 (IC 95%: 1,6-3,3;  $p < 0,0001$ , para ventilación mecánica). Al comparar la incidencia de todos los ingresos hospitalarios relacionados con VRS con aquellos que requirieron ventilación mecánica en cada grupo de edad, no se observó un aumento en la gravedad de la enfermedad por el retraso de la infección por VRS<sup>90</sup>. Igualmente, según datos españoles del Hospital Universitario de la Paz (Madrid), a pesar del cambio de estacionalidad en la temporada 2020-21, con un pico de casos en primavera, y sin casos en otoño e invierno, como es habitual, la proporción de ingresos hospitalarios registrados durante la misma (1,7%) fue inferior a las temporadas previas (4,6% en 2018-19 y 3,9% en 2019-20)<sup>91</sup>.

La progresiva evolución hacia la estacionalidad habitual de VRS observada en España y descrita en el apartado 2.3 sobre 'Epidemiología de la infección por VRS en España', también parece haberse observado en otros países como EE.UU.<sup>92</sup>.

## 2.6. Repercusiones de VRS en otras infecciones

### Enfermedad neumocócica

En la población infantil, se ha descrito una asociación entre tasas de IVRI por diferentes virus respiratorios y enfermedad neumocócica invasiva (ENI). Sin embargo, la contribución de los distintos virus respiratorios, como es el caso de VRS a la carga de enfermedad en menores de 5 años aún no se ha establecido de manera clara. La pandemia de COVID-19 y las medidas no farmacológicas instauradas durante la misma han permitido evaluar cómo la tasa de portadores nasofaríngeos de neumococo ha permanecido relativamente estable.

En un primer estudio de cohortes realizado en Francia tras la implementación de estas medidas no farmacológicas frente a COVID-19, se evaluó un total de 11.944 menores de 15 años, evidenciando un descenso en la incidencia de ENI del 63% (IC 95%: -82 a -43%;  $p < 0,001$ ). Sin embargo, la tasa de portadores nasofaríngeos no descendió de manera significativa (-12%; IC 95%: -37% a 12%;  $p = 0,32$ ), mientras que sí que se produjo un descenso significativo en el número de casos estimados de gripe (-91%; IC 95%: -74% a -97%;  $p < 0,001$ ), así como de VRS (-74%; IC 95%: -55% a -85%;  $p < 0,001$ ). De manera global, el descenso en los casos de gripe y de VRS contribuyeron, respectivamente, a un descenso del 53% (IC95% -28% a -78%;  $p < 0,001$ ) y del 40% (IC95% -15% a -65%;  $p = 0,002$ ) en la incidencia de ENI durante el período de implementación de las medidas de control no farmacológicas. En cambio, la portación nasal de neumococo contribuyó solo a un 4% (IC95% -7% a 15%;  $p = 0,49$ ) del descenso en la incidencia de ENI<sup>93</sup>.

Además, recientemente se ha publicado un artículo donde se cuantifica por un modelo de regresión lineal la asociación entre la actividad de distintos virus respiratorios y la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), infección respiratoria diferente a la NAC, ENI con neumonía, así como ENI sin neumonía. Se estima que, en 2021, el 82% (IC 95%: 75-88%) de las NAC fueron atribuibles a infecciones víricas, siendo el VRS el más frecuentemente asociado (49% en el grupo de menores 5 años de edad; IC 95%: 43-55%; y 62% en el grupo de menores de 12 meses; IC



95%: 50-71%). La fracción atribuible a los distintos virus no es tan importante para la infección respiratoria no NAC, ni para la ENI con o sin neumonía asociada (Tabla 8)<sup>94</sup>.

**Tabla 8. Porcentaje de NAC atribuible a VRS, metapneumovirus humano (HMPV), virus de la gripe, adenovirus (HAdV) y virus parainfluenza (HPIV) estratificado por edad.**

Edad en meses	Virus	NAC (%)	Infección respiratoria no NAC (%)	ENI con neumonía (%)	ENI sin neumonía asociada (%)
<60 m	Cualquiera	82 (75,88)	31 (25,39)	29 (11,54)	22 (6,40)
	VRS	49 (43,55)	21 (18,24)	18 (6,30)	2 (0,10)
	HMPV	13 (10,17)	2 (0,4)	0 (0,7)	3 (0,7)
	Virus de la gripe	7 (1,13)	2 (0,4)	3 (0,12)	6 (0,11)
	HAdV	0 (0,4)	3 (0,8)	0 (0,22)	1 (0,14)
	HPIV	11 (7,15)	3 (0,6)	0 (0,12)	7 (0,16)
<12 m	Cualquiera	87 (80,93)	34 (28,42)	21 (0,45)	15 (2,31)
	VRS	62 (50,71)	27 (23,31)	15 (0,33)	1 (0,12)
	HMPV	11 (6,17)	2 (0,4)	0 (0,4)	0 (0,5)
	Virus de la gripe	7 (0,18)	1 (0,4)	1 (0,11)	4 (0,11)
	HAdV	0 (0,5)	1 (0,7)	0 (0,15)	0 (0,10)
	HPIV	5 (1,9)	2 (0,5)	0 (0,9)	4 (0,13)
12-23 m	Cualquiera	80 (70,88)	27 (17,39)	40 (13,81)	19 (1,44)
	VRS	49 (41,57)	16 (12,20)	29 (6,48)	0 (0,11)
	HMPV	14 (8,19)	3 (0,5)	0 (0,9)	1 (0,6)
	Virus de la gripe	5 (0,11)	2 (0,5)	1 (0,15)	5 (0,12)
	HAdV	0 (0,5)	2 (0,11)	0 (0,42)	0 (0,20)
	HPIV	10 (4,16)	3 (0,7)	0 (0,12)	6 (0,21)
24-59 m	Cualquiera	76 (62,87)	29 (19,43)	19 (0,50)	40 (8,73)
	VRS	29 (20,38)	15 (10,19)	5 (0,21)	1 (0,17)
	HMPV	17 (10,23)	2 (0,5)	0 (0,14)	7 (0,21)
	Virus de la gripe	6 (0,13)	3 (0,6)	2 (0,22)	9 (0,21)
	HAdV	0 (0,6)	4 (0,14)	0 (0,17)	0 (0,26)
	HPIV	22 (11,31)	4 (0,8)	0 (0,26)	13 (0,32)

Adaptado de Dagan R et al (2023)<sup>94</sup>

### Otras infecciones bacterianas

El análisis de estudios acerca del papel del VRS y los virus respiratorios en relación a las infecciones bacterianas ha generado resultados contradictorios.

La bacteriemia en población infantil hospitalizada por VRS es una complicación que se considera poco frecuente, inferior al 1%, a pesar de haberse cuantificado hasta en el 10,6% de los pacientes pediátricos con infección respiratoria por VRS en algún estudio publicado<sup>95</sup>. En esta misma línea, en estudios más recientes se evidencia una menor incidencia de infecciones bacterianas graves en la población infantil con infecciones víricas respiratorias si se compara con aquellos con una prueba respiratoria negativa para virus respiratorios. La OR para cualquier virus respiratorio según este trabajo fue 0,23 (IC 95%: 0,11-0,50; p<0,001), mientras que para VRS fue de 0,12 (IC 95%: 0,003-0,48), p=0,003<sup>96</sup>.

Además, en un metaanálisis realizado para determinar el riesgo de infección bacteriana grave (meningitis bacteriana, bacteriemia, infección del tracto urinario (ITU) o enteritis bacteriana) en neonatos evaluados por síndrome febril con infección por VRS, se evidenció que no había

diferencias estadísticamente significativas entre aquellos con VRS positivo y los que presentaban VRS negativo (18,1% frente a 16,2%;  $p=0,77$ )<sup>97</sup>.

Con respecto a la asociación entre VRS y otras infecciones bacterianas distintas de la bacteriemia y la ITU, se ha valorado en un estudio ecológico la contribución de la circulación de ambos virus gripales (A y B), VRS y RV en la incidencia y gravedad de la infección invasiva por estreptococo del grupo A, evidenciándose una asociación temporal significativa entre las detecciones de gripe A y las notificaciones de síndrome de shock tóxico estreptocócico, pero no con respecto al resto de virus estudiados<sup>98</sup>.

Sin embargo, en relación a la enfermedad meningocócica invasiva (EMI), según datos de Ontario (Canadá) donde se evaluaron 240 casos de EMI durante 2000-2006, el aumento de la actividad semanal de la gripe A se asoció con un aumento agudo en el riesgo de EMI (aumento por 100 casos; OR=2,03; IC 95%: 1,28-3,23) en los modelos cruzados de casos. El aumento de la actividad semanal de VRS se asoció con un mayor riesgo de EMI después de ajustar la actividad de VRS en las 3 semanas anteriores (aumento por 100 casos; OR=4,31; IC 95%: 1,14-16,32). En cambio, no se observaron cambios en el riesgo de enfermedad con el aumento de la actividad de gripe B<sup>99</sup>.

Es por todo ello que sería importante evaluar el impacto de las intervenciones que se lleven a cabo en la prevención de VRS sobre otras infecciones bacterianas.

### **Interferencia con otros virus respiratorios**

En la temporada de VRS pueden coincidir infecciones por otros virus respiratorios<sup>100</sup>. Las infecciones víricas recientes de las vías respiratorias pueden inducir un período refractario durante el cual es menos probable que el huésped se infecte por otro virus respiratorio. Esta interferencia vírica requiere coexposiciones de virus estrechamente espaciadas, lo que implica que ambos virus comparten condiciones ecológicas (por ejemplo, clima frío). Los factores que podrían predecir una interferencia entre virus respiratorios incluyen la capacidad de uno de ellos para inducir una respuesta rápida de IFN, el grado de susceptibilidad del segundo virus a los mediadores inmunitarios, la medida en la que los diferentes virus contrarrestan la inducción y los efectos antivirales del IFN y los patrones de respuesta inmunitaria innata diferencial desencadenados por cada virus en las vías respiratorias superiores e inferiores<sup>101</sup>.

En el caso de la interferencia entre el virus de la gripe A y VRS, según datos de Victoria (Australia), durante 2002-2017, se estimó que VRS circuló un promedio de 6 semanas antes que gripe A<sup>102</sup>. Además, durante la pandemia de gripe A (H1N1)pdm09, la actividad gripal se asoció a un cambio en la estacionalidad de VRS que apoya esta interferencia vírica<sup>103</sup>, siendo además la probabilidad de codetectar ambos virus más baja de lo esperado con una OR de 0,11 (95% CI 0,00–0,92)<sup>104</sup> y 0,37 (IC 95% 0,00-0,92)<sup>102</sup> en dos estudios, lo que sugiere una interacción negativa entre gripe A y VRS.

Aunque no se ha observado en España, en Australia se han observado picos epidémicos coincidentes de VRS y MPVH previos a la pandemia de COVID-19 en diferentes momentos del año. Un estudio en ese país concluyó que la probabilidad de codetectar VRS y MPVH en pacientes se redujo en comparación con los valores esperados (OR= 0,27, IC 95%: 0,09-0,80), sugiriendo que podrían producirse interferencias víricas<sup>102</sup>.

La detección de VRS se asoció con una probabilidad reducida de detección conjunta de RV en muestras nasofaríngeas (OR=0,17; IC 95%: 0,09-0,80), lo que indica una interacción virus–virus negativa<sup>104</sup>. La tasa de infecciones por RV fue más baja en niños con infección reciente por VRS en comparación con los niños no infectados (8% frente a 14%;  $p<0,049$ )<sup>105</sup>.

## 2.7. Conclusiones

1. El Virus Respiratorio Sincitial humano (VRS) es un virus con envuelta lipídica y genoma de ARN monocatenario y polaridad negativa, perteneciente al género *Orthopneumovirus* de la familia *Pneumoviridae*. 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. La proteína F es la principal diana de la mayoría de las vacunas y anticuerpos monoclonales autorizadas y en desarrollo, especialmente en su conformación prefusión (preF).
2. La infección por VRS en la infancia es universal, afectando a todas las personas antes de los dos años de edad y siendo muy frecuentes las reinfecciones a lo largo de la vida. Probablemente sean más comunes los cuadros clínicos de las vías respiratorias altas, pero la bronquiolitis es el cuadro más frecuente y relevante de entre los graves. Los pacientes que sufren enfermedad grave pueden desarrollar asma y otras condiciones que aumentan la morbilidad respiratoria hasta la edad adulta.
3. En cuanto a las características epidemiológicas de la infección por VRS, se presenta tradicionalmente de forma estacional, con circulación entre octubre y marzo, si bien la pandemia de COVID-19 y las medidas tomadas para el control de la misma han modificado dicha estacionalidad observándose una tendencia de regreso a “un patrón estacional habitual” en las dos últimas temporadas, 2021-22 y 2022-23. La estacionalidad y la mayor afectación en grupos de menor edad hace que las incidencias de hospitalización más altas se produzcan en los nacidos en otoño, en los dos meses anteriores al pico epidémico.
4. En España, a partir de los datos del Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda (SIVIRA) disponibles a partir de la temporada 2021-22 en términos poblacionales, los menores de 5 años sufren las mayores tasas de incidencia de infección por VRS atendidos en consultas de atención primaria, seguidos del grupo de 5-14 años y lejos del resto de grupos de edad. Sin embargo, en términos de carga asistencial, el número de pacientes de 65 o más años atendidos por infección por VRS en atención primaria es considerable, del orden de la mitad que la de los menores de 5 años de edad. La incidencia acumulada de hospitalización por VRS está siendo mayor en la temporada 2022-23 (hasta la semana 10/2023) en prácticamente todos los grupos de edad, con mayores tasas acumuladas de hospitalización los grupos de menos de 5 años y el de 80 y más años en ambas temporadas, y son mayores en la temporada 2022-23 (hasta la semana 10/2023) que en toda la temporada previa 2021-22. En la temporada 2022-23, se estima un mayor número de hospitalizaciones por VRS en el grupo de menos de 1 año y en el de 80 y más años, por encima de la estimada en el grupo de 1-4 años. En menores de 5 años, el porcentaje de admisión en UCI fue mayor en la temporada 2022-23 (datos todavía preliminares) que en la 2021-22, mientras que, en edades adultas, la gravedad fue mayor en la temporada previa.
5. Estimaciones del año 2019 cifran que a nivel mundial el VRS causó 3,6 millones de ingresos hospitalarios y 101.400 muertes (26.300 muertes hospitalarias) en menores de 5 años. El 38,8% del total de los ingresos hospitalarios y el 45% de los fallecimientos (ascendiendo al 50,6% si se consideran únicamente los fallecimientos hospitalarios) en este grupo de menores de 5 años se concentraron en los menores de 6 meses. De los menores de 6 meses, aquellos de 0-3 meses suponen alrededor del 50% de las hospitalizaciones. Estudios epidemiológicos realizados en hospitales españoles aportan datos epidemiológicos similares, observándose una reducción del riesgo de hospitalización del 78% en menores de 3 a 12 meses respecto a los menores de 3 meses.
6. En un estudio reciente realizado en cinco países de la UE, en menores de 12 meses nacidos a término, se estimó que uno de cada 56 niños requería ingreso hospitalario motivado por

VRS, siendo el 58% de ellos menores de 3 meses. En España se observaron mayores tasas de hospitalización que en los otros países, especialmente en el grupo de 3 a 6 meses, si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

7. Un estudio multicéntrico en el que participó España estimó que del total de ingresos hospitalarios por VRS en menores de 5 años, el 36,8% se observaron en menores de 0 a 2 meses, el 20% en 3 a 5 meses, el 18,1% de 6 a 11 meses y el 25,1% en 12 y 59 meses de edad. Los datos correspondientes a España fueron similares a los comentados para el estudio completo.
8. Se ha relacionado la infección por VRS con una mayor frecuencia de enfermedades respiratorias bacterianas, siendo especialmente relevante su asociación con enfermedad neumocócica invasiva. Con respecto a otros virus respiratorios, se observan fenómenos de interferencia entre virus respiratorios, como el de la gripe, y también de sinergias generando coinfecciones que ocasionan mayor gravedad que las infecciones independientes.

### 3. Inmunización frente a VRS

#### 3.1. Nirsevimab

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal humanizado de clase IgG1κ dirigido contra el sitio antigénico Ø de la proteína F del VRS en su conformación prefusión (PreF) siendo su mecanismo de actuación mediante el bloqueo de la entrada viral<sup>106</sup>. Es el sitio antigénico con mayor potencia de neutralización, teniendo hasta 100 veces más afinidad *in vitro* que el palivizumab. Este fármaco ha mostrado ser capaz de neutralizar tanto al VRS-A como al VRS-B y tener mayor capacidad neutralizante *in vitro* que palivizumab siendo 50 veces más potente. Tiene una vida media extendida por la modificación en la región Fc con una triple sustitución de aminoácidos (YTE). Su semivida de eliminación es de 69 días<sup>107</sup>. Según los datos clínicos y farmacocinéticos, la duración de la protección proporcionada por una única dosis de nirsevimab es de al menos 5 meses<sup>108</sup>.

En la UE está autorizado desde el 31 de octubre de 2022 y en el Reino Unido desde el 7 de noviembre de 2022, para la prevención de la IVRI por VRS en neonatos y lactantes durante su primera temporada de VRS<sup>109</sup>. Está disponible en dos presentaciones: jeringa precargada con 50 mg de nirsevimab en 0,5 ml y jeringa precargada con 100 mg de nirsevimab en 1 ml<sup>19</sup>.

La dosis recomendada es una dosis única de 50 mg para lactantes con peso corporal <5 kg y de 100 mg para lactantes con peso corporal ≥5 kg. Se debe administrar antes del comienzo de la temporada de VRS, o desde el nacimiento en lactantes nacidos durante la temporada de VRS. Respecto a la coadministración de nirsevimab con vacunas, si bien la experiencia es limitada, dado su mecanismo de acción, que neutraliza específicamente VRS proteína prefusión (preF), no se espera que sus efectos interfieran con la respuesta del sistema inmunitario a otras vacunas por lo que puede administrarse al mismo tiempo que las vacunas que forman parte del calendario de vacunación. En caso de coadministración se deben usar localizaciones anatómicas diferentes<sup>19</sup>.

La eficacia y seguridad de nirsevimab en la prevención de las IVRI causadas por VRS se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados (2:1), doble ciego, controlados con placebo. El estudio D5290C00003, fase IIB, en prematuros sanos de EG entre 29 y 35 semanas que se llevó cabo entre 2016 y 2017<sup>108</sup> y el fase III pivotal, MELODY en prematuros de EG ≥35-36 semanas y a término sanos que se exponían a su primera temporada de VRS entre 2021 y 2023<sup>110,111</sup>.

El diseño del estudio pivotal tenía inicialmente el objetivo de reclutar 3.000 participantes y realizar un seguimiento de 2 temporadas de VRS. En 2019 se inició una 1ª cohorte (con 994 en el grupo nirsevimab y 496 en el grupo placebo) pero se vio interrumpido por la pandemia COVID-19 en el 2020. En 2021 se reanudó el reclutamiento de la 2ª cohorte (n=1.522) para ampliar la muestra hasta la originalmente diseñada, y recientemente ha finalizado el análisis de la cohorte completa de estudio (n= 3.012)<sup>111</sup>.

La seguridad y farmacocinética de nirsevimab también se evaluaron en un tercer estudio denominado MEDLEY, en el que las variables de eficacia se extrapolaron de la farmacocinética siendo parte de los objetivos secundarios o exploratorios. Es un ensayo fase II/III, aleatorizado, doble ciego, controlado con palivizumab en el que se aleatorizaron 925 menores de 12 meses, 625 en la cohorte de prematuros y 310 en la cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad o con cardiopatía congénita. En total, el estudio incluyó 200 sujetos con una EG <29 semanas (extremadamente prematuros), 130 en el brazo de nirsevimab y 70 en el brazo de palivizumab<sup>112,113</sup>.

A continuación, se presentan los principales datos de seguridad y eficacia de estos estudios.

### Eficacia clínica

En los estudios fase IIB (D5290C00003) y MELODY, la variable principal fue la incidencia de IVRI VRS atendida médicamente (AM), incluyendo tanto la atención hospitalaria (hospitalización incluida) como la extrahospitalaria, durante los 150 días posteriores a la administración de nirsevimab o placebo. La variable secundaria fue la hospitalización debida a la misma causa durante el mismo periodo de tiempo en ambos estudios. La definición de caso utilizada para la variable principal requería la presencia de VRS confirmada por PCR, signos de IVRI y, al menos, un signo de gravedad clínica. En MELODY, también se evaluó IVRI VRS AM muy grave, definido como IVRI VRS AM con hospitalización y la necesidad de oxígeno suplementario o líquidos intravenosos.

En el estudio fase IIB, que incluyó 969 participantes en el grupo de nirsevimab (que recibieron una dosis única de 50 mg independientemente del peso) y 484 en el grupo placebo, se observó un 70,1% (IC 95%: 52,3-81,2; p<0,001) menos de casos de IVRI VRS AM en el grupo de nirsevimab que en el grupo placebo. La incidencia de hospitalización asociadas a IVRI VRS AM fue un 78,4% (IC 95%: 51,9-90,3; p<0,001) menor en el grupo de nirsevimab que en el grupo placebo<sup>108</sup>.

En la cohorte primaria del ensayo MELODY, se observó una reducción del riesgo relativo de adquirir IVRI VRS AM del 74,5% (IC 95%: 49,6-87,1; p <0,001) en el grupo de nirsevimab frente al grupo placebo. Sin embargo, la reducción en las hospitalizaciones por VRS y de IVRI VRS AM graves, observadas en el grupo de nirsevimab no fueron estadísticamente significativas<sup>110</sup>.

Datos de la cohorte completa del estudio MELODY (1.998 sujetos recibieron nirsevimab en función de su peso y 996 placebo), muestran que nirsevimab tuvo una eficacia (reducción del riesgo relativo) frente a IVRI VRS AM, IVRI VRS AM con hospitalización e IVRI VRS AM muy grave hasta 150 días después de la dosis comparado con placebo (Tabla 9)<sup>19,111</sup>.

**Tabla 9. Eficacia de nirsevimab frente a diferentes definiciones de IVRI VRS AM hasta 150 días después de la administración de la dosis (MELODY cohorte completa).**

	Nirsevimab (N=2.009)	Placebo (n=1.003)	Reducción del Riesgo Relativo (IC 95%)
Eficacia frente a <b>IVRI VRS AM</b>	24 (1,2%)	54 (5,4%)	76,4% (62,3-85,2)

	Nirsevimab (N=2.009)	Placebo (n=1.003)	Reducción del Riesgo Relativo (IC 95%)
Eficacia frente a <b>IVRI VRS AM con hospitalización</b>	9 (0,4%)	20 (2,0%)	76,8% (49,4-89,4)
<b>IVRI VRS AM muy grave</b>	7 (0,3%)	17 (1,7%)	78,6% (48,8-91,0)

Adaptado de Muller WJ et al<sup>111</sup>. *IVRI VRS AM: infección de las vías respiratorias inferiores por VRS atendida médicamente*

La extrapolación de eficacia a la población con un alto riesgo de enfermedad grave por VRS incluida en el estudio MEDLEY<sup>113</sup>, se basó en la comparación de la exposición sistémica con la población incluida en el estudio de fase IIB y en el estudio MELODY, así como en la predicción mediante una aproximación de farmacocinética poblacional de que, más del 80% de los sujetos incluidos en el estudio MEDLEY, presentarían un valor de AUC sérica de al menos 12,8 mg\*día/mL tras una dosis única de nirsevimab. Este porcentaje en el grupo de población infantil con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa fue de 80,3%. Con estas premisas, la variable secundaria de eficacia que era incidencia de IVRI VRS AM en MEDLEY fue del 0,6 % (4/616) en el grupo de nirsevimab y del 1,0% (3/309) en el grupo de palivizumab<sup>19,112</sup>. Fueron más bajas que en el estudio MELODY y en el estudio fase IIB, debido a las medidas higiénicas y no farmacológicas puestas en marcha para prevenir la infección por VRS en este grupo de población de alto riesgo.

Finalmente, se ha llevado a cabo una evaluación agrupando los datos obtenidos en los ensayos de fase IIB, la primera cohorte del MELODY y una extrapolación farmacocinética de eficacia para la población del MEDLEY, incluyendo 2.350 sujetos (1.564 en nirsevimab y 786 en placebo). El objetivo era el de estimar la eficacia en prematuros con EG entre las semanas 29 y a término sanos en base a la dosificación de nirsevimab según el peso al nacimiento<sup>114</sup>. Los principales resultados se muestran en Tabla 10.

**Tabla 10. Eficacia de nirsevimab frente a diferentes definiciones de IVRI VRS AM hasta 150 días después de la administración de la dosis (población por intención de tratar).**

	Nirsevimab (N=1.564)	Placebo (n=786)	Reducción del Riesgo Relativo (IC 95%)	p
Eficacia frente a <b>IVRI VRS AM</b>	19 (1%)	51 (6%)	79,5% (65,9-87,7)	<0,0001
Eficacia frente a <b>IVRI VRS AM con hospitalización</b>	9 (1%)	21 (3%)	77,3% (50,3-89,7)	0,0002
<b>IVRI VRS AM muy grave</b>	5 (<1%)	18 (2%)	86,0% (62,5-94,8)	<0,0001
<b>IVRI AM por cualquier causa</b>	191 (12%)	149 (19%)	35,4% (21,5-46,9)	<0,0001
Ingreso hospitalario por enfermedad respiratoria de cualquier causa	57 (4%)	51 (6%)	43,8% (18,8-61,1)	0,0022

Adaptado de Simoes et al<sup>114</sup>. *IVRI VRS AM: infección de las vías respiratorias inferiores por VRS atendida médicamente*

Recientemente se ha presentado en la reunión anual de la 41ª reunión anual de la *European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID)* del 8-12 mayo 2023, los resultados preliminares del estudio fase 3b abierto no controlado, HARMONIE (*Hospitalized RSV Monoclonal Antibody*

*Prevention*), que se está llevando a cabo en Francia, Reino Unido y Alemania. Tiene como objetivo principal evaluar el impacto de nirsevimab en la prevención de hospitalizaciones por infección debida a VRS hasta 180 días tras la administración en menores de 12 meses sanos nacidos con EG  $\geq$ 29 semanas durante su 1ª temporada de VRS. Este análisis preliminar incluye más de 8.000 aleatorizados 1:1 y se observó una eficacia frente hospitalización por IVRI VRS de 83,21% (IC 95%: 67,77-92,04) y frente a IVRI VRS muy grave del 75,71% (IC 95%: 32,75-92,91). Esta última, variable secundaria, definida como saturación de oxígeno (SpO2) <90% y necesidad de oxígeno suplementario). Asimismo, se observó una reducción de hospitalización por IVRI por cualquier causa del 58,04% (IC 95%: 39,69-71,19) en el grupo de nirsevimab frente a los que no recibieron intervención. El perfil de seguridad observado hasta la fecha es similar al descrito hasta ahora en otros estudios. El estudio tiene previsto finalizar en marzo de 2024<sup>115-117</sup>.

## Seguridad

Según la ficha técnica, la reacción adversa más frecuente (0,7%) en los ensayos clínicos fue erupción cutánea en los 14 días posteriores a la administración, siendo la mayoría de los casos de intensidad leve a moderada. Además, se han notificado pirexia y dolor en el lugar de la inyección dentro de los 7 días posteriores a la administración que no fueron graves. Todas ellas se han reportado como poco frecuentes (frecuencia <1%)<sup>19</sup>.

A lo largo de todo el desarrollo clínico de nirsevimab, que comenzó en 2014, no se han reportado acontecimientos adversos graves relacionados con reacciones alérgicas, incluida la anafilaxia atribuible al mismo, siendo bien tolerado como dosis única en población infantil. No obstante, Los anticuerpos monoclonales potencialmente pueden producir reacciones adversas de hipersensibilidad inmediata, incluida la anafilaxia.

Hasta la fecha, la presencia de anticuerpos anti-nirsevimab ha sido en proporción muy baja sin observarse en estos sujetos una mayor incidencia de acontecimientos adversos. En los ensayos clínicos, se consideró indicativo de la presencia de anticuerpos anti-nirsevimab un título igual o mayor de 1:50. Se detectaron en el día 361, en el 6,1% en los que recibieron nirsevimab frente al 1,1% de los que recibieron placebo del estudio MELODY primera cohorte, en el 5,6% en el grupo de nirsevimab y el 3,8% en el placebo del estudio en fase IIb, y en el 0,4% y 3,6% en los que recibieron nirsevimab frente a los que recibieron palivizumab<sup>109</sup>. Estos no parecen tener un efecto sobre la eficacia o las concentraciones en sangre de nirsevimab hasta el día 151, ni tampoco sobre la seguridad del mismo. Cuando se presentaron anticuerpos frente a nirsevimab, la primera detección fue más frecuente en el día 361, siendo ese día las concentraciones generalmente menores entre los sujetos con anticuerpos anti-nirsevimab, y más niños con ellos presentaban concentraciones de nirsevimab por debajo de los límites de detección, lo que indica que los anticuerpos anti-nirsevimab influyen en la farmacocinética del nirsevimab entre los días 151 y 361.

La evidencia disponible hasta el momento indica que nirsevimab es un fármaco, en general, bien tolerado y seguro. Si bien los datos de seguimiento de seguridad más allá de 360 días son limitados.

## Ensayos clínicos en curso o planeados

Se ha llevado a cabo a nivel mundial en 8 países, incluyendo España, un ensayo clínico fase II abierto no controlado, MUSIC, cuyo objetivo principal es estudiar la seguridad y tolerabilidad de nirsevimab en pacientes inmunocomprometidos de  $\leq$  24 meses en el momento de la administración<sup>118</sup>. El estudio finalizó en febrero de 2023; sin embargo, durante la elaboración de este documento no hay datos publicados sobre el mismo.

Además, hay otro estudio fase III, CHIMES, controlado con placebo actualmente reclutando participantes, cuyo objetivo primario es similar al de los ensayos clínicos anteriores: estimar la eficacia de nirsevimab en la prevención de la IVRI VRS AM en niños menores de 12 meses nacidos a término o con EG  $\geq$ 29 semanas de China. Se esperan reclutar 800 participantes y que finalice en 2025<sup>119</sup>.

## 3.2. Otros anticuerpos monoclonales

### 3.2.1. Palivizumab

Palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de clase IgG<sub>1k</sub>, dirigido contra un epítipo del antígeno A (sitio II) de la proteína de fusión del VRS. Se autorizó en la UE en 1999 y está indicado<sup>8</sup> para la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización en niños con riesgo elevado de enfermedad por VRS, lo que incluye:

- Niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VRS.
- Niños menores de 2 años de edad que hayan requerido tratamiento para la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses.
- Niños menores de 2 años de edad y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa.

Palivizumab está financiado por el SNS desde el 31 de enero del 2000 para las indicaciones aprobadas en la ficha técnica del fármaco<sup>8,120</sup>. Está disponible en forma de solución para inyección en viales de 50 mg en 0,5 ml y de 100 mg en 1 ml para administración por vía intramuscular por lo que los volúmenes de inyección superiores a 1 ml deben administrarse como una dosis independiente. La dosis recomendada es de 15 mg/kg de peso una vez al mes durante el período previsto en que exista riesgo de infección por VRS en la comunidad (generalmente 5 dosis). Siempre que sea posible la primera dosis se debe administrar antes del comienzo de la estación de VRS.

La semivida de eliminación de palivizumab es de alrededor de 17-20 días, motivo por el que se recomienda su administración mensual para mantener un valor sérico superior a 40 microgramos/ml durante la temporada completa de VRS. En los ensayos clínicos el número de dosis se ajustó a la duración habitual de la temporada de VRS en las regiones del hemisferio norte (esto es, 5 dosis). La importancia del cumplimiento de la pauta de tratamiento recomendada se ha puesto de manifiesto en varios estudios que muestran que, en caso de desviaciones de la misma (por ejemplo, en la frecuencia de administración), la hospitalización por VRS se puede ver incrementada en un porcentaje que puede variar del 21 al 61%<sup>121</sup>.

No se han llevado a cabo estudios específicos de interacción con otros medicamentos, en particular con las vacunas administradas de forma rutinaria en la población pediátrica<sup>8</sup>. Sin embargo, tras más de dos décadas de uso de palivizumab la evidencia disponible, ni tampoco su mecanismo de acción específico para el VRS, sugiere que pueda causar interferencia inmunológica. La administración se debe hacer en sitios anatómicos distintos<sup>122</sup>.

A continuación, se presentan los principales datos de eficacia y de seguridad de estos los ensayos clínicos llevados a cabo con palivizumab (para más detalles consultar el Anexo 1).



## Eficacia clínica

La autorización de comercialización se apoyó inicialmente en los resultados de un ensayo clínico, IMpact-RSV, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó población infantil con alto riesgo de desarrollar enfermedad grave por VRS debido a la prematuridad ( $EG \leq 35$  semanas) o a displasia broncopulmonar (en menores de 2 años de edad) y que habían requerido tratamiento debido a su enfermedad pulmonar en los 6 meses previos al reclutamiento)<sup>123</sup>. Posteriormente, se llevó cabo otro estudio de diseño similar en población infantil  $\leq 24$  meses de edad con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (determinada por el investigador)<sup>124</sup>.

En estos dos estudios, el porcentaje de hospitalización debida a VRS en los brazos de tratamiento activo y placebo fue, respectivamente, 1,8 y 8,1% en prematuros ( $p < 0,001$ ), 7,9 y 12,8% en pacientes con displasia broncopulmonar ( $p < 0,001$ ) y 5,3 y 9,7% ( $p = 0,03$ ) en pacientes con cardiopatía congénita significativa desde el punto de vista hemodinámico<sup>125</sup>. Un análisis de subgrupos mostró que, entre los prematuros sin comorbilidad asociada, la reducción en hospitalización fue menor entre los nacidos con una  $EG \leq 32$  semanas (57%). Entre los pacientes con cardiopatía congénita significativa desde el punto de vista hemodinámico, el porcentaje de hospitalización fue menor entre los que tenían una cardiopatía no cianósante (58%).

En el estudio IMpact-RSV, el tiempo de hospitalización fue significativamente menor entre los pacientes que recibieron palivizumab en comparación con placebo (36,4 y 62,6 días por 100 niños, respectivamente,  $p < 0,001$ )<sup>123</sup>. Resultados similares se observaron en los pacientes con cardiopatía congénita, con un número total de días de hospitalización de 57,4 y 129,0 por cada 100 tratados con palivizumab y placebo, respectivamente (reducción de un 56%,  $p = 0,003$ )<sup>124</sup>.

Asimismo, se observaron reducciones estadísticamente significativas en el número de días con necesidad de oxígeno suplementario por cada 100 sujetos en ambos estudios. Sin embargo, el análisis de los días de estancia en UCI y de ventilación mecánica por cada 100 sujetos mostró un incremento en el grupo de palivizumab en el estudio IMpact-RSV que se atribuyó a los datos de tres pacientes con enfermedad subyacente grave que contribuyeron a un 60% de los días de estancia en UCI y a un 65% de los días con ventilación mecánica. En el caso de los pacientes con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, el análisis de estas variables tampoco mostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento.

Más recientemente, palivizumab se usó como control activo en dos estudios aleatorizados que formaban parte del desarrollo clínico de un anticuerpo monoclonal en investigación para la profilaxis de la enfermedad grave por VRS en población infantil prematura, con displasia broncopulmonar<sup>126</sup> o con enfermedades cardíacas congénitas hemodinámicamente significativas<sup>127</sup> y que, finalmente, interrumpió su desarrollo.

Los resultados del primer estudio son consistentes con los observados en el estudio pivotal IMpact-RSV en lo que se refiere al menor porcentaje de hospitalizaciones en prematuros sin patología subyacente, pero la tasa de hospitalización en la población general del estudio está por debajo de la esperada en los dos grupos de tratamiento (la tasa de hospitalización en el estudio IMpact-RSV fue de 5,3% en el grupo de palivizumab, mientras que en el presente estudio fue de 1,9%).

Si bien el objetivo primario del segundo estudio en pacientes con cardiopatías congénitas significativas desde el punto de vista hemodinámico fue la evaluación de la seguridad, se obtuvieron los siguientes datos de eficacia. El porcentaje de hospitalización relacionada con VRS fue mayor en el grupo de participantes con cardiopatía acianótica (3,1%), que en el grupo de los sujetos con cardiopatía cianótica (2,2%), en contraste con los resultados del ensayo pivotal de palivizumab en esta población comentado anteriormente en el que la tasa de hospitalización

fue superior entre los niños con cardiopatía cianótica (5,6%) con respecto a aquellos con una forma no cianótica (5,0%).

Un documento de consenso sobre el uso de palivizumab en los países de alta renta publicado en el año 2020<sup>121</sup> y una revisión sistemática publicada online en 2023<sup>125</sup> proporcionan una visión actualizada sobre la efectividad de palivizumab.

## Seguridad

Según la ficha técnica de palivizumab las reacciones adversas más graves son la anafilaxis y otras reacciones agudas de hipersensibilidad que, en ocasiones, se han asociado a un desenlace fatal. Estas reacciones se dan con una frecuencia desconocida, pero parecen ser muy raras. Las reacciones adversas más frecuentes (frecuencia  $\geq 10\%$ ) son fiebre, erupción y reacciones en el lugar de la inyección. Se han descrito, asimismo, vómitos y diarrea.

Se consideró indicativo de la presencia de anticuerpos anti-palivizumab un título mayor de 1:40. El 2,8% de los sujetos del grupo placebo y el 1,2% de los del grupo de tratamiento activo en el estudio IMPact-RSV presentaron títulos en este rango que fueron transitorios y que no se asociaron con una mayor incidencia de acontecimientos adversos o con concentraciones bajas de palivizumab. Por tanto, la presencia de anticuerpos anti-palivizumab no reviste relevancia desde el punto de vista clínico.

En los estudios post-comercialización incluidos en una reciente revisión sistemática<sup>125</sup>, tanto el perfil de seguridad observado para palivizumab es, en general, consistente con los descritos en los estudios pivotaes. Así, por ejemplo, no se proporciona el porcentaje de prematuros o con displasia broncopulmonar que presentaron acontecimientos adversos graves en el estudio IMPact-RSV. En el período posterior a la comercialización se han notificado casos poco frecuentes de trombocitopenia. Otras reacciones adversas también observadas en post-comercialización fueron convulsiones y apnea.

La ficha técnica indica que se dispone de datos limitados con más de 5 dosis y extremadamente limitados con 7 o más dosis. Las reacciones adversas observadas fueron, no obstante, similares en tipo y frecuencia a las descritas en los pacientes que recibieron 5 dosis.

Ni la evidencia generada desde su autorización hace más de 20 años, ni los resultados de estudios clínicos más recientes indican que el uso de palivizumab pueda estar asociado a una amplificación de la infección dependiente de anticuerpos (*antibody dependent enhancement*, ADE), uno de las mayores preocupaciones que genera el uso de anticuerpos monoclonales en el caso de ciertas infecciones víricas, incluida la causada por VRS<sup>112,128</sup>.

### 3.2.2. Otros anticuerpos monoclonales en desarrollo

El desarrollo de motavizumab y suptavumab se paralizó por falta de eficacia, una mayor incidencia de reacciones de hipersensibilidad cutáneas y por la circulación de virus menos susceptibles a la neutralización (resistencia), respectivamente, durante su desarrollo clínico<sup>129</sup>.

Clesrovimab (MK-1654), un anticuerpo monoclonal con vida media extendida desarrollado por el laboratorio Merck Sharp & Dohme, es el que está más avanzado en su desarrollo clínico. Este fármaco actúa específicamente sobre el sitio antigénico IV de la proteína F del VRS tanto en su forma preF como postF y en análisis provisionales ha mostrado una capacidad neutralizante similar a nirsevimab<sup>130</sup>.

Actualmente hay en marcha dos ensayos clínicos con este fármaco. Un estudio en fase IIb/III doble ciego comparado con placebo, en prematuros con EG  $\geq$ 29 semanas y nacidos a término sanos, cuyo objetivo primario es estudiar el impacto de clesrovimab en la reducción de IVRI VRS AM hasta 150 días tras su administración. Empezó en abril de 2021. Tiene previsto reclutar a 3.300 participantes y finalizar en agosto 2024<sup>131</sup>.

El otro estudio en marcha es un fase III, en menores con alto riesgo de enfermedad grave por VRS, parcialmente ciego y comparado con palivizumab y placebo. Empezó en noviembre de 2021, tiene previsto reclutar 1.000 participantes y finalizar en agosto de 2025<sup>132</sup>.

Los demás anticuerpos monoclonales están en fases muy iniciales del desarrollo, fase I y preclínica<sup>133,6,18</sup>.

### 3.3. Vacunas en desarrollo

El trayecto en la consecución de vacunas seguras y eficaces frente a VRS no ha sido fácil hasta que estudios *in vitro* del español José Antonio Melero respecto de la estructura de la glicoproteína de fusión F en conformación de antes (preF) o después (postF) de la fusión y el papel de la prefusión en la inducción de actividad neutralizante sérica frente al virus y su papel clave en la antigenicidad, abrieron una nueva vía en la profilaxis activa<sup>134</sup>.

En el momento actual no se dispone de ninguna vacuna efectiva para la inmunización activa frente a la infección del tracto respiratorio debida a VRS. En los siguientes apartados y en el Anexo 3 se exponen brevemente los resultados de ensayos de fase I/II y fase III de vacunas en desarrollo frente a VRS.

#### 3.3.1. Ensayos clínicos de vacunas frente al VRS durante el embarazo

Hasta ahora se han publicado tres ensayos clínicos en relación con la vacunación durante la gestación.

El primero de ellos es un ensayo clínico aleatorio, ciego, multicéntrico y controlado con placebo fase III en el que se administró a 2.907 embarazadas entre las semanas 28 y 36 de gestación y con una fecha prevista de parto próxima al comienzo de la temporada de circulación del virus, una dosis intramuscular de 120 microgramos de una vacuna compuesta de nanopartículas de proteína F en forma de prefusión y adyuvada con 0,4 miligramos de aluminio (ResVax, Novavax). Los recién nacidos fueron seguidos hasta los 180 días de edad para evaluar desenlaces relacionados con infecciones respiratorias de vías inferiores y hasta los 364 días para evaluar la seguridad. Durante los primeros 90 días de vida el porcentaje de niños con IVRI AM y asociada a VRS – objetivo primario- fue del 1,5% en vacunados y del 2,4% en el grupo placebo para una eficacia del 39,4% (IC 95%: 5,3-61,2). El porcentaje de niños con el mismo cuadro clínico, pero con hipoxemia grave, fue del 0,5% y del 1%, respectivamente, con una eficacia del 48,3% (IC 95%: -8,2 a 75,3), y el de hospitalizaciones del 2,1% y del 3,7% con una eficacia del 44,4% (IC 95%: 19,6-61,5). En los primeros noventa días las tasas de infecciones respiratorias de vías inferiores de cualquier etiología que cursaban con hipoxemia grave fueron de 1,7 y de 3,1 por 100 niños, respectivamente, para una eficacia vacunal del 46,0% (IC 95%: 18,7-64,1). La vacuna no cumplió con el objetivo primario. Las reacciones locales postvacunales fueron más frecuentes en mujeres vacunadas (41% frente a 10%). El porcentaje de niños con efectos adversos de especial interés, definidos por protocolo, fue similar entre ambos grupos<sup>135,136</sup>. Aunque esta vacuna ha mostrado una reducción en el consumo de antibióticos en el neonato de menos de tres meses de edad nacidos de madres vacunadas<sup>137</sup>, actualmente el proceso de evaluación en la FDA norteamericana se encuentra en fase de pausa temporal.

En un segundo ensayo clínico fase IIb llevado a cabo por Pfizer con una cohorte de 406 embarazadas, se inmunizó a 327 embarazadas de 18 a 49 años entre las semanas 24 a 36 con una vacuna de proteína F en forma de prefusión en concentraciones de 120 o 240 microgramos (a partes iguales para VRS-A y VRS-B), con/sin hidróxido de aluminio como adyuvante<sup>138</sup>. En cuanto a la seguridad, la mayoría de las reacciones tanto locales como sistémicas fueron leves-moderadas, aunque mayores en vacunadas con adyuvante. La incidencia de efectos adversos en mujeres y niños fue similar en los grupos de vacunadas y de placebo. La ratio geométrica media de los títulos neutralizantes al 50% entre los niños de madres vacunadas respecto de no vacunadas osciló entre 9,7 y 11,7 para VRS-A y entre 13,6 y 16,8 para VRS-B con mayor transferencia de anticuerpos neutralizantes con las formulaciones vacunales sin hidróxido de aluminio. El estudio pivotal fase III (MATISSE) en mujeres de menos de 49 años incluyó 3.682 y 3.676 en el grupo vacunal y en el placebo, respectivamente, y tuvo lugar entre junio de 2020 y octubre de 2022. Las gestantes recibieron la vacuna o el placebo entre las semanas 24 y 36 de embarazo. Se ha publicado un análisis provisional de resultados. Respecto a los efectos adversos locales destacó en vacunadas el dolor en el lugar de la inyección (40,6%) y las mialgias como efecto sistémico. La incidencia de efectos adversos en el primer mes tras la vacunación o en el primer mes desde el nacimiento fue similar entre ambos grupos. No se registraron señales de seguridad en madres o lactantes hasta los 24 meses de seguimiento. La eficacia vacunal frente a la IVRI VRS AM grave por VRS en el lactante fue del 81,8% (IC 95%: 40,6-96,3), 73,9% (IC 97,58%: 45,6-88,8), 70,9% (IC 97,58%: 44,5-85,9) y 69,4% (IC 97,58%: 44,3-84,1) en los 90, 120, 150 y 180 días, respectivamente. Para las IVRI VRS AM a los 210, 230, 270 y 360 días la eficacia fue del 44,9 (IC 99,17%: 17,9-61,5), 42,9 (IC 99,17%: 16,1-61,6), 40,1 (IC 99,17%: 13,0-59,2) y 41,0 (IC 99,17%: 16,2-58,9), respectivamente. La eficacia frente a las hospitalizaciones asociadas a VRS a los 180 días fue de 67,7% (IC 99,17%: 15,9-89,5) y no se objetivó que la vacuna evitara la enfermedad de la vía respiratoria inferior por cualquier causa, atendida médicamente, en los primeros 90 días tras el nacimiento para una eficacia del 7,0% IC 99,17%: -22,3 a 29,3<sup>139</sup>. El 18 de mayo de 2023, el Comité de Asesor de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados (VRBPAC) de la FDA emitió una opinión favorable<sup>140</sup>. Se espera próximamente la aprobación por parte de la FDA y los CDC. Asimismo, en Europa estos resultados se están evaluando y se espera una decisión por parte de la EMA próximamente<sup>\*,142,143</sup>.

En febrero 2023 se publicaron los resultados de la fase II de un ensayo clínico aleatorio, ciego y controlado con placebo de la vacuna RSVPreF3 no adyuvada (GlaxoSmithKline, GSK) y en dosis única de 60 o 120 microgramos administrada a finales del segundo trimestre de gestación o del tercero en 213 mujeres de 18 a 40 años, seguidas tanto a ellas como a los recién nacidos hasta seis meses después del parto<sup>144</sup>. La vacuna fue bien tolerada y sin efectos adversos de especial interés en las mujeres y en los recién nacidos. Se reportaron anomalías congénitas en el 16 % y en el 16,2% de los que recibieron vacuna o placebo, respectivamente, siendo la mayoría de tipo menor. Se registró, respecto al grupo placebo, una tasa mayor de episodios hipertensivos gestacionales y preeclampsia en las vacunadas. Respecto a la inmunogenicidad los títulos de anticuerpos neutralizantes en las madres aumentaron al mes, respecto a los basales, en 12,7 y 14,9 frente a VRS-A y en 10,6 y 13,2 frente a VRS-B, en los grupos de 60 y 120 microgramos, respectivamente, con niveles decrecientes en los recién nacidos hasta los 181 días de vida. La compañía farmacéutica interrumpió el ensayo clínico en febrero 2022 como consecuencia de una recomendación del *Independent Data Monitoring Committee del NCT04605159 (RSV MAT 009)* tras una evaluación rutinaria de la seguridad<sup>145</sup> donde se observó un aumento de nacimientos prematuros en el grupo de vacunadas frente al de placebo (6,8% frente a 4,9%), alrededor de un nacimiento prematuro en exceso de los esperados por cada 54 mujeres

---

\* El 20 de julio del 2023 recibió la opinión favorable del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Está pendiente de recibir la autorización de comercialización por parte de la Comisión Europea<sup>141</sup>.

vacunadas. Análisis preliminares parecen indicar que este desbalance fue mayor en los países en desarrollo y en especial en mujeres que habían decidido recibir vacunas adicionales (8,2% frente a 4,3% en el grupo placebo). Asimismo, se observaron 12 muertes neonatales en el grupo de vacunadas frente a 3 en el de placebo<sup>142</sup>. La vacuna de Pfizer es similar a la de GSK, aunque por ahora no se ha observado un desequilibrio estadísticamente significativo en nacimientos prematuros entre ambos grupos. En un ensayo fase II se reportaron 5,3% en el grupo de vacunadas frente a 2,6 % en el grupo placebo. Sin embargo, en un análisis preliminar del ensayo fase 3 se notificaron 5,6% nacimientos prematuros en el grupo de vacunadas frente a 4,7% en el grupo placebo<sup>142,146</sup>.

### 3.3.2. Ensayos clínicos de vacunas frente al VRS en población infantil

Los ensayos clínicos con vacunas frente a VRS en población infantil han estado paralizados desde 1966 cuando una vacuna de virus inactivados con formalina causó en lactantes y niños pequeños de los EE.UU., sin contacto previo con el virus (*naïve*), un cuadro respiratorio grave con 16 hospitalizaciones, e incluso dos fallecimientos (con 14 y 16 meses de edad), al entrar en contacto con el virus salvaje en el invierno posterior a la vacunación<sup>4</sup>. La causa más probable fue debida a una potenciación de la enfermedad respiratoria por una polarización de la respuesta inmune de tipo Th2<sup>147</sup>.

En la fase I/II de un ensayo clínico llevado a cabo en 82 seropositivos de 12 a 23 meses de edad con dos dosis de una vacuna, en concentraciones crecientes de antígeno, que utilizaba una plataforma de adenovirus de chimpancé y que expresaba las proteínas F, N y M2-1 (ChAd155-RSV) de GSK, se evaluó la respuesta de anticuerpos neutralizantes al año y la seguridad a los dos años. Como efecto adverso, la fiebre fue más frecuente en los que recibieron la dosis alta y en cuanto a la inmunogenicidad la respuesta fue dosis dependiente, con incremento de anticuerpos tras la primera dosis, aunque sin aumento tras la segunda. Los títulos se mantuvieron por encima de los basales hasta el año de seguimiento<sup>148</sup>.

En niños seronegativos se dispone de una experiencia reciente en la que sujetos de 6 a 24 meses recibieron por vía intranasal bien una vacuna RSV/ $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L atenuada por la delección del gen NS2 y la mutación temperatura-sensible en el gen de la polimerasa, o bien la vacuna RSV/276 atenuada por delección de M2-2<sup>149</sup>. 52 recibieron las vacunas en estudio y 16 placebo. A los 28 días se registró fiebre o enfermedad respiratoria, no grave, en el 64%, 84% y 58% de los que recibieron RSV/ $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L, RSV/276 o placebo, respectivamente. La tos fue más común en vacunados con RSV/276. El 88% y el 96% de los receptores de RSV/ $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L o de RSV/276, respectivamente, se infectaron por el virus vacunal (bien excretaron virus y/o tuvieron un incremento en los títulos de anticuerpos frente al virus). Los anticuerpos neutralizantes séricos frente a la proteína F aumentaron más de cuatro veces en el 60% y 92% de los que recibieron RSV/ $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L o RSV/276, respectivamente. Al exponerse al virus salvaje en el invierno posterior los vacunados experimentaron una potente respuesta inmune anamnésica.

También a 66 seronegativos de 6 a 36 meses de edad se les inoculó por vía intranasal la vacuna MV-012-98 (Meissa Vaccines) en distintas concentraciones y en esquemas de 1 o 2 dosis. La vacuna consistía en un virus atenuado por la delección de los genes asociados con la virulencia. En la fase 1c de un ensayo clínico los efectos adversos más registrados fueron rinorrea y tos, no detectándose excreción vírica en los vacunados que recibieron las menores concentraciones antigénicas<sup>150</sup>. Dos dosis de 10<sup>6</sup> UFP indujeron en el 78% de vacunados un incremento  $\geq 4$  en los niveles séricos de anticuerpos neutralizantes y en el 44% un incremento de  $\geq 2$  en la IgA nasal.

### 3.3.3. Ensayos clínicos de vacunas frente al VRS en población adulta

Se dispone de un mayor número de publicaciones sobre el uso de las vacunas frente a VRS en población adulta en las que se ha utilizado como agente inmunizante la proteína F en estado de posfusión o de prefusión o codificada en vectores víricos.

Todos ellos han seleccionado como población diana a las personas de 60 o más años y han utilizado distintas plataformas inmunizantes con/sin adyuvantes. El número de participantes en los ensayos clínicos ha llegado hasta los 35.000 y algunos ya han completado la fase III o se encuentran próximos a finalizarla. Los objetivos en todos ellos fueron evaluar la inmunogenicidad, seguridad y eficacia. Respecto a esta última -objetivo primario- los más habitualmente evaluados fueron la infección respiratoria aguda, la infección de la vía respiratoria inferior y el desarrollo de enfermedad grave por infección, todas ellas causadas por VRS. En general, tal como se aprecia en la Tabla 11, la eficacia frente a IVRI se encuentra alrededor del 80%. En cuanto al perfil de seguridad, se ha constatado una mayor reatogenicidad local y sistémica en el grupo de los que recibieron la vacuna frente al placebo, pero no se registró ningún efecto adverso grave presuntamente asociado a la vacunación.

En el Anexo 3 se han incluido más detalles sobre las vacunas frente a VRS en desarrollo en el adulto.

**Tabla 11. Resumen de la eficacia en adultos de las vacunas en la última fase de desarrollo**

Ensayo/Compañía	Tipo de vacuna	Fase	Edad población en estudio	Eficacia
<b>CYPRESS/Janssen*</b>	Ad26.RSV.preF	IIb	≥65 años	En tres temporadas: 78,7% frente a IVRI 65,7% frente a IRA-VRS
<b>RENOIR/Pfizer</b>	RSVpreF bivalente	III	≥60 años	66,7% frente a IVRI-VRS con ≥2 síntomas 85,7% frente a IVRI-VRS con ≥3 síntomas
<b>AResVi-006/GSK</b>	RSVPreF3OA	III	≥60 años	82,6% frente a IVRI-VRS 71,7% frente a IRA-VRS
<b>ConquerRSV/Moderna</b>	mRNA	III	≥60 años	83,7% frente a IVRI-VRS con ≥2 síntomas 82,4% frente a IVRI-VRS con ≥3 síntomas

\* En marzo 2023 la compañía comunicó que interrumpe el ensayo clínico fase III, EVERGREEN, continuación del CYPRESS<sup>151</sup>. Adaptado de Schaffner et al<sup>102</sup>. IVRI: infección de la vía respiratoria inferior. IRA: infección respiratoria aguda.

La vacuna de GSK para adultos, Arexvy®, se autorizó el 3 de mayo 2023 por la FDA y el 6 de junio 2023 en la UE. En ambos, la indicación aprobada es la inmunización activa para la prevención de IVRI causada por VRS en adultos de 60 o más años<sup>152,153</sup>.

Asimismo, la vacuna de Pfizer, Abrysvo® se autorizó el 31 de mayo 2023 por la FDA para inmunización activa para la prevención de IVRI causada por VRS en adultos de 60 o más años<sup>154</sup>.

En Europa estos resultados se están evaluando y se espera una opinión por parte de la EMA próximamente<sup>†,143</sup>.

### 3.4. Conclusiones

1. Recientemente se ha autorizado nirsevimab en la UE, un anticuerpo monoclonal de vida media extendida que ha mostrado un perfil de eficacia y seguridad adecuado en los ensayos clínicos y que confiere protección durante al menos 5 meses tras la administración de una dosis. Está indicado para la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior por VRS en menores de 12 meses durante su primera temporada del VRS. Puede administrarse al mismo tiempo que las vacunas que forman parte del calendario. En caso de coadministración se deben usar localizaciones anatómicas diferentes.
2. Palivizumab, un anticuerpo monoclonal, se utiliza para la prevención de las infecciones de vías respiratorias inferiores causadas por VRS en población pediátrica con riesgo muy elevado de desarrollar enfermedad grave (nacidos prematuramente con EG  $\leq 35$  semanas sin patología asociada y aquellos con displasia broncopulmonar o con cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica y que precisan tratamiento de su enfermedad). Su vida media es menor de un mes, por lo que es necesario administrarlo mensualmente durante la temporada de VRS, generalmente 5 dosis.
3. Tanto la posología como la presentación de nirsevimab suponen una ventaja frente a palivizumab, que requiere dosis mensuales y ajustadas al peso en el momento de su administración al tratarse de una solución para inyección. Nirsevimab en cambio al estar en jeringa precargada, solo requiere conocer el peso del menor para elegir la presentación correspondiente según el peso.
4. Se espera que durante el año 2023 se autoricen vacunas frente a VRS en población adulta de 60 o más años y en embarazadas en la UE. Esta última destinada fundamentalmente a evitar casos en recién nacidos que se exponen a su primera temporada de VRS. Actualmente las vacunas para uso en población infantil están en una fase relativamente temprana de su desarrollo clínico. Aunque con análisis provisionales, los datos de seguridad y los de eficacia son, en general, prometedores, en particular para la población adulta.

## 4. Repercusiones de la utilización de nirsevimab en la temporada 2023-2024

### 4.1. Repercusiones epidemiológicas

Dada la reciente autorización de uso de nirsevimab y que actualmente ningún país ha iniciado aún su uso sistemático, se dispone de escasa evidencia de las repercusiones epidemiológicas de su introducción a corto y largo plazo.

---

<sup>†</sup> El 20 de julio del 2023 recibió la opinión favorable del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Está pendiente de recibir la autorización de comercialización por parte de la Comisión Europea<sup>141</sup>.

Una posible repercusión epidemiológica del uso de la inmunización pasiva sería el potencial retraso en la adquisición de la infección por VRS y retraso del desarrollo de enfermedad y complicaciones a mayor edad. Sin embargo, se esperaría una menor gravedad al ser las manifestaciones clínicas de la enfermedad menos graves a medida que la edad es mayor y por una potencial inducción de inmunidad activa al no impedir el nirsevimab cierta replicación vírica.

Según datos de una revisión Cochrane, después de dos décadas de uso de palivizumab, no existe evidencia de un mayor riesgo de enfermedad grave por VRS en las temporadas siguientes a la administración de palivizumab debido a un retraso en la edad del padecimiento de la enfermedad causada por VRS<sup>155</sup>.

Nirsevimab no induce inmunidad esterilizante y en el caso de lactantes que recibieron el anticuerpo monoclonal y padecieron infección de la vía aérea respiratoria inferior la carga vírica no descendió en relación a los que recibieron placebo y, además, se produjo una estimulación del sistema inmune que generó una respuesta inmune con inducción de anticuerpos neutralizantes. En síntesis, nirsevimab evita la enfermedad permitiendo el desarrollo de una respuesta inmune a VRS<sup>156</sup>.

Se ha observado un exceso de pico epidémico y de hospitalizaciones por VRS sobre el esperado en niños más mayores (2-3 años); esto, probablemente, ha sido consecuencia de la falta de exposición a VRS durante los primeros meses de vida en las temporadas previas debido a las medidas utilizadas para el control de la pandemia de COVID-19.

Por todo ello, a pesar de que la mayor carga de casos graves se produce en los primeros meses de vida y que la protección proporcionada por este anticuerpo monoclonal decaerá con el tiempo, es importante continuar con la monitorización de la infección por VRS para valorar las repercusiones epidemiológicas de la utilización sistemática de nirsevimab (ver Anexo 4).

#### 4.2. Repercusiones con las vacunas del calendario de vacunación

Nirsevimab es el primer anticuerpo monoclonal que se considera para su inclusión como profilaxis preexposición en el calendario de vacunación sistemático. Se puede administrar simultáneamente con las vacunas incluidas en el calendario dado que, tal y como figura en la ficha técnica, no se prevé interferencia en la respuesta inmune postvacunal. En caso de coadministración se deben usar localizaciones anatómicas diferentes dado que ambos fármacos se administran por vía intramuscular.

En el estudio pivotal, MELODY, a 115 sujetos se les administró una vacuna pediátrica  $\pm$  7 días tras recibir nirsevimab (5,9% del grupo de nirsevimab) y a 407 sujetos  $\pm$  14 días tras recibir nirsevimab (20,8% del grupo de nirsevimab). Entre los que se le administró una vacuna  $\pm$  7 días tras nirsevimab, 70 recibieron vacunas frente neumococo, 86 frente a vacunas combinadas de DTPa (con o sin polio, hepatitis B, Men A, Men C y/o Hib) y a 13 sujetos se les administró la vacuna frente tuberculosis (BCG). Se observó que una mayor proporción de sujetos desarrollaron algún evento adverso dentro de los 7 días tras administración de nirsevimab/placebo, estos fueron pirexia e infección de vías respiratorias superiores. Sin embargo, la proporción de esta última dentro de los 28 días tras la vacunación fue comparable entre nirsevimab y placebo (9,6% frente a 10,3%) y ninguno de ellas fue considerado de gravedad elevada<sup>112</sup>.

Sin embargo, el esquema de inmunización que se utilice para la administración de nirsevimab tiene implicaciones que pueden conllevar algún problema de aceptabilidad por parte de los progenitores y personal sanitario (este tema se aborda en el apartado 7.2 de 'Aceptación de la administración de un anticuerpo monoclonal'). Las reticencias pueden proceder de la adición, según el momento en el que se administre el anticuerpo monoclonal, de una nueva inyección a



un calendario de vacunación sistemático cada vez más complejo. Otra posible repercusión de introducir nirsevimab además de la sobrecarga de inyecciones, es el aumento de riesgo de reactividad local como dolor en los lugares de inyección o sistémica, que suelen ser leves, como la fiebre, los cambios en los hábitos alimenticios o la irritabilidad.

Asimismo, la posible sobrecarga en el sistema asistencial también es una repercusión probable, dado que la administración de nirsevimab se realizaría mayoritariamente justo antes o al inicio de la temporada de VRS (mes de octubre) que coincidiría con la campaña anual de vacunación frente a la gripe y posiblemente también frente a la de COVID-19. Si bien los recursos serán diferentes porque la población diana de nirsevimab es muy específica esto es un aspecto a considerar.

Si bien se podría aprovechar una de las visitas a atención primaria, por ejemplo, la primera visita tras el nacimiento (normalmente a los 7-15 días de vida) o las visitas ya establecidas para recibir vacunas del calendario, dado que el riesgo de desarrollar enfermedad grave es inversamente proporcional a la edad en la población infantil menor de 2 años, es decir que a menor edad mayor riesgo especialmente en los primeros 2 meses e incluso días de vida. Por ello, nirsevimab debería administrarse cuanto antes tras el nacimiento y antes del alta hospitalaria en los nacidos durante la temporada de VRS (octubre - marzo). En el momento actual no se recomiendan vacunas en el recién nacido de forma sistemática salvo en los recién nacidos de madres portadoras con antígeno de superficie de hepatitis B (AgHBs) positivo o no vacunadas, que representan un porcentaje muy pequeño de la población de esa edad. En estos casos podría considerarse la administración simultánea de nirsevimab con la vacuna frente HB e inmunoglobulinas anti-HB.

En los menores nacidos fuera de la temporada de VRS, se les podrá administrar nirsevimab junto con otras vacunas aprovechando alguna de las visitas a atención primaria ya establecidas para recibir vacunas del calendario. Salvo en el caso de administrarse junto con las vacunas de los 4 meses de edad, dado que ya se administran 4 inyecciones (hexavalente, vacuna conjugada frente a enfermedad neumocócica, MenC y MenB), se tendría que distanciar la administración de nirsevimab al menos una semana con estas vacunas.

La valoración de las diferentes estrategias en cuanto al lugar donde se administre se aborda en el apartado 5 sobre 'Estrategias de utilización de inmunización pasiva'.

### 4.3. Presión selectiva sobre VRS

Las mutaciones como consecuencia de la deriva genética natural del VRS se han detectado principalmente en el gen G del virus, mientras que la glicoproteína F está altamente conservada, razón por la cual se utiliza como diana para el desarrollo de muchos anticuerpos monoclonales anti-VRS. Sin embargo, una preocupación potencial con cualquier inmunización pasiva con un anticuerpo monoclonal es la posible selección de mutaciones en el virus que conducen al escape de la inmunidad adquirida principalmente en los sitios antigénicos neutralizantes de la proteína F del VRS tal como se ha podido observar y que se detalla a continuación. Esta resistencia o menor susceptibilidad a la neutralización por los anticuerpos monoclonales podría deberse a la circulación de virus con mutaciones preexistentes adquiridas de forma espontánea o por la selección y emergencia de estas mutaciones por la presión selectiva ejercida por la administración del anticuerpo sobre un virus en continua evolución.

Un antecedente en la emergencia de virus resistentes a un anticuerpo monoclonal fue el observado durante el ensayo clínico de fase 3 que investigó suptavumab<sup>157</sup>, un anticuerpo monoclonal completamente humano dirigido al epítipo de unión a la proteína F de prefusión de VRS como estrategia preventiva para su uso en prematuros. No logró alcanzar su objetivo

principal de prevenir la infección por VRS que requiere asistencia médica, y su desarrollo se interrumpió en 2017, destacándose que la razón del fracaso del estudio fue el desarrollo de una mutación dominante en la proteína F de los aislamientos de VRS B, que es el sitio de unión del anticuerpo<sup>158</sup>. La falta de eficacia no se debió a la respuesta de anticuerpos anti-suptavumab, ya que la tasa de incidencia general y los títulos de inmunogenicidad fueron bajos en todos los grupos de tratamiento. Al investigar las secuencias de la proteína F de los virus en circulación, los investigadores no encontraron cambios en la caracterización de los virus VRS-A, pero sí en el 100% de los virus VRS-B, que tenían sustituciones idénticas de 2 aminoácidos en el epítipo de unión. Estas dos mutaciones estaban asociadas a una pérdida de la actividad de neutralización del suptavumab, específica de subgrupo vírico. Aunque estos cambios de aminoácidos en las posiciones 172 y 173 se habían informado anteriormente con una frecuencia inferior al 1%, no estaba claro con qué frecuencia ambas mutaciones se encontraban simultáneamente en aislamientos históricos por una escasa vigilancia virológica. Estos virus VRS-B que eran portadores de esta mutación circularon mundialmente y durante las tres temporadas de duración del estudio y fueron el subgrupo mayoritario detectado. De hecho, las cepas de VRS-B con cambios en L172Q y S173L surgieron en 2015 en China y comprendían la mayoría de las cepas de VRS-B en los Estados Unidos en 2017.

El palivizumab, anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, se une a una región altamente conservada en el dominio extracelular del VRS F maduro, conocido como sitio antigénico II o sitio A, que comprende los aminoácidos 262 a 275. Se ha demostrado que los VRS que muestran resistencia al palivizumab contienen cambios de aminoácidos en esta región de la proteína F<sup>8</sup>. Se identificaron las sustituciones de aminoácidos en el sitio antigénico A en virus seleccionados *in vitro* en cultivo celular, *in vivo* en modelos animales o en sujetos humanos que resultaron infectados a pesar de recibir palivizumab y se pudo cuantificar el impacto de estas mutaciones en el patrón de neutralización susceptible. Sin embargo, la revisión de los hallazgos clínicos entre los sujetos que recibieron inmunoprofilaxis con palivizumab y que desarrollaron enfermedad de las vías respiratorias inferiores por VRS que mostraban alguna de las mutaciones no reveló asociación entre los cambios en ciertas secuencias y la gravedad de la enfermedad. El análisis de 254 cepas clínicas de VRS (145 de VRS A y 109 de VRS B) obtenidas de sujetos sin tratamiento previo con inmunoprofilaxis reveló sustituciones asociadas a la resistencia al palivizumab en 2 (una con N262D y otra con S275F), lo que dio como resultado una frecuencia de mutación asociada a resistencia del 0,79 %, sugiriendo que no hay circulación de virus genéticamente resistentes a este anticuerpo monoclonal en la comunidad<sup>159-163</sup>.

Las variantes que contienen estas mutaciones asociadas a la resistencia se encontraron con una frecuencia baja (<1%) en cepas circulantes<sup>143</sup> y en pacientes que recibieron palivizumab (~5%)<sup>163,164</sup>. Aún no está claro si la selección de virus resistentes a anticuerpos para palivizumab ocurre comúnmente en pacientes o no. La potencia reducida de palivizumab contra mutaciones del virus siempre se ha relacionado con una menor afinidad de unión a la proteína F de VRS que contiene mutaciones asociadas a la resistencia<sup>165,166</sup>. Los virus que presentan mutaciones asociadas a la resistencia a palivizumab mostraron pérdida de eficacia biológica *in vitro*<sup>162,163</sup>. En resumen, con indicación de uso en poblaciones pediátricas de alto riesgo, palivizumab se ha administrado a más de 4 millones de pacientes desde su aprobación en 1998 y no hay ningún informe hasta la fecha que demuestre que los mutantes de escape adquieran alguna ventaja de crecimiento o se diseminen a la comunidad<sup>167</sup>. Es posible que el uso limitado de palivizumab no haya ejercido suficiente presión sobre el virus para seleccionar cepas resistentes<sup>168</sup>.

El anticuerpo monoclonal nirsevumab, con una potencia más alta y una vida media más prolongada en comparación con el palivizumab, se dirige al sitio antigénico Ø en la proteína pre-F<sup>167</sup>. Un estudio *in vitro* para conocer el efecto de las mutaciones en la unión y neutralización por nirsevumab encontró que las mutaciones naturales asociadas a resistencia o menor capacidad de neutralización eran poco frecuentes en los virus en circulación, aunque las

variantes con mutaciones de escape replicaban a tasas similares a las variantes sensibles, hecho que sugiere que las sustituciones asociadas a resistencia podrían ser seleccionadas, emerger y posteriormente diseminarse exigiendo mantener una vigilancia continua de los virus en circulación<sup>167</sup>.

Un estudio observacional del grupo de estudio INFORM-RSV evaluó la prevalencia geotemporal de VRS A y B y el grado de conservación del sitio de unión de nirsevimab entre 2015 y 2021 a partir de tres estudios prospectivos de vigilancia virológica del VRS (el OUTSMART-RSV de EE. UU., el INFORM-RSV mundial y un estudio piloto en Sudáfrica), analizando los datos de 5.675 secuencias de la región codificante para la proteína de fusión de VRS-A (2.875) y VRS-B (2.800). Se mostró un elevado nivel de conservación dentro del sitio de unión de nirsevimab proporcionando evidencias sólidas de que las sustituciones en esta región son poco frecuentes, siendo poco probable que afecte la efectividad de nirsevimab<sup>169</sup> tal como se ha mencionado anteriormente y se había descrito también para otros anticuerpos monoclonales como el palivizumab.

Sin embargo, en uno de los ensayos clínicos realizados con nirsevimab (D5290C00003) se observó una selección de variantes con mutaciones en el epítipo antigénico frente al que este anticuerpo monoclonal está dirigido, algunas de las cuales parecen *in vitro* conferir una menor susceptibilidad a la neutralización<sup>108</sup>.

Se postula la posibilidad que el uso limitado de palivizumab no haya ejercido suficiente presión sobre el virus para seleccionar cepas resistentes<sup>168</sup>, mientras que el uso de nirsevimab en una mayor proporción de la población podría favorecer la selección de mutaciones para ese escape de la inmunidad. En cualquier caso, la utilización hipotética anual de nirsevimab en España conllevaría su administración en menos de un 1% de la población general por lo que la presión selectiva sobre VRS será potencialmente muy baja.

Los sistemas de vigilancia mundial han mejorado el conocimiento de la estacionalidad, la carga de la enfermedad y la evolución genómica de VRS a través de la caracterización genética mediante la secuenciación de la glicoproteína de unión (G). Sin embargo, la integración de estos sistemas a nivel internacional está en sus inicios, lo que da como resultado un número relativamente bajo de genomas VRS disponibles. Esta limitación dificulta la capacidad para contextualizar la evolución de VRS, lo que genera incertidumbre sobre el papel que la capacidad de cambio del virus, la diversidad genética adquirida y la presión selectiva del anticuerpo monoclonal puede desempeñar en la clínica, la eficacia terapéutica y la respuesta inmune del huésped<sup>170</sup>. Comprender esto y cómo impacta es esencial para una atención clínica eficaz y una respuesta de salud pública adecuada<sup>170</sup>. La OMS refiere la necesidad de reforzar la vigilancia en este sentido si se recomienda el uso comunitario del nirsevimab<sup>34,171</sup>, puesto que podría suponer una mayor presión selectiva que pudiera dirigir la evolución del virus a variantes fenotípicamente menos sensibles a la neutralización por este anticuerpo monoclonal. En el Anexo 4 se proponen medidas para el seguimiento del impacto de la utilización de la inmunización pasiva.

#### 4.4. Impacto en infecciones bacterianas y prescripción de antimicrobianos en la población infantil

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) representa una grave amenaza para la salud siendo el consumo excesivo humano y animal de antimicrobianos una fuente importante de presión selectiva que contribuye a su aparición y expansión. Por ello, las estrategias para reducir su uso innecesario son un aspecto importante de cualquier plan para reducirla.

El VRS es una causa importante de infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores, como agente único y junto con patógenos bacterianos, y por lo tanto puede contribuir a la carga de infecciones víricas tratadas de manera inapropiada y de infecciones polimicrobianas que involucran bacterias tratadas adecuadamente.

Un estudio prospectivo estimó la incidencia de coinfecciones bacterianas y la cantidad de uso excesivo de antibióticos en niños infectados con VRS mediante el diagnóstico de un panel de expertos. Para ello, se reclutaron niños de 1 mes de edad o más con IVRI o fiebre sin foco en hospitales de los Países Bajos e Israel. Un total de 188 niños (24% de todos los 784 pacientes reclutados) fueron positivos para VRS. De estos, 92 (49%) fueron tratados con antibióticos. Los 27 niños (29%) con coinfección bacteriana fueron tratados con antibióticos. Cincuenta y siete pacientes (62%) fueron tratados con antibióticos sin diagnóstico de coinfección bacteriana. En 8 de los 92 (9%), el panel de expertos no pudo distinguir la infección vírica simple de la coinfección bacteriana. Éste es el primer estudio prospectivo internacional multicéntrico de VRS que utiliza un panel de expertos como estándar de referencia para identificar a los niños con y sin coinfección bacteriana y ponderar cuántos son tratados innecesariamente con antibióticos<sup>172</sup>.

Al igual que la vacunación frente a otros virus respiratorios, como la gripe, o frente al neumococo previenen el consumo y la prescripción de antimicrobianos, el uso de medidas preventivas para evitar la infección por el VRS puede tener importancia para prevenir infecciones que conducen al uso de antimicrobianos de forma inapropiada<sup>137</sup>. En un ensayo doble ciego realizado en 11 países, los bebés nacidos de madres que fueron aleatorizadas para recibir una vacuna experimental contra el VRS experimentaron un 12,9 % (IC 95 %: 1,3 a 23,1%) menor incidencia de prescripción de antimicrobianos durante los primeros 3 meses de vida que los bebés cuyas madres fueron aleatorizadas para recibir placebo. La eficacia de la vacuna frente a las prescripciones antimicrobianas asociadas con infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores (IVRI) fue del 16,9 % (IC 95 %: 1,4 a 29,4 %). Durante los primeros 3 meses de vida, la vacunación materna evitó 3,6 ciclos de prescripción de antimicrobianos por cada 100 lactantes nacidos en países de ingresos altos y 5,1 ciclos por 100 lactantes en países de ingresos bajos y medianos, lo que representa el 20,2 y el 10,9 % de todas las prescripciones de antimicrobianos en estos ajustes, respectivamente. Si bien los episodios de IVRI representaron del 69 al 73 % de todas las prescripciones de antimicrobianos evitadas por la vacunación materna, también se observó contra la prescripción antimicrobiana asociada a la otitis media aguda entre lactantes en países de ingresos altos. Estos hallazgos implican al VRS como una causa de prescripción substancial de antimicrobianos entre los bebés pequeños y demuestran el papel potencial para la prevención de dicha prescripción mediante el uso de medidas preventivas, en este estudio en concreto, vacunas maternas contra el VRS.

#### 4.5. Conclusiones

1. El uso de nirsevimab para la inmunización pasiva frente a VRS de una proporción de la población infantil podría tener repercusiones epidemiológicas, como el potencial retraso en la adquisición de la infección por VRS y retraso del desarrollo de enfermedad y complicaciones a mayor edad. Sin embargo, se esperaría una menor gravedad al ser las manifestaciones clínicas de la enfermedad menos graves a medida que la edad es mayor y por una potencial inducción de inmunidad activa al no impedir el nirsevimab cierta replicación vírica.
2. Se considera que el impacto de la introducción de nirsevimab en el calendario de vacunación sistemático es pequeño. Nirsevimab se puede administrar simultáneamente con las vacunas incluidas en el calendario dado que, tal y como figura en la ficha técnica, no se prevé interferencia en la respuesta inmune postvacunal. Los nacidos durante la temporada de VRS,

deberían recibir nirsevimab lo antes posible tras el nacimiento antes del alta hospitalaria dado que el mayor riesgo de enfermedad grave por VRS es en los primeros 2 meses de edad y mayor a menor edad. En los nacidos fuera de la temporada, se les podrá administrar nirsevimab junto con otras vacunas.

3. Teóricamente, el uso de nirsevimab podría ocasionar una presión selectiva sobre VRS para la selección de mutaciones de escape que confieren resistencia o menor neutralización por nirsevimab, tal como se ha podido observar *in vivo* e *in vitro* para diferentes anticuerpos monoclonales. Este fenómeno, en caso de ocurrir, podría ser muy poco frecuente entre los virus circulantes.
4. Se considera muy importante la vigilancia epidemiológica que incluya la caracterización molecular de las cepas circulantes para detectar cambios en la glicoproteína de unión que induzcan escape inmune, especialmente en aquellos casos donde hay fracasos de la inmunoprofilaxis recibida. De esta manera se podrá tener una respuesta de salud pública adecuada (ver Anexo 4).
5. La inmunización frente a VRS puede resultar en un menor uso de antimicrobianos frente a infecciones coincidentes o subsecuentes a la infección por VRS, contribuyendo también al menor desarrollo de resistencias antimicrobianas.

## 5. Posibles estrategias de utilización de nirsevimab

Hasta el momento, las estrategias de prevención primaria de la infección por VRS se han centrado en la administración de palivizumab en población infantil de alto riesgo de desarrollar enfermedad grave por VRS. No se realizaron recomendaciones de salud pública para su utilización. Este fármaco se administra a nivel hospitalario mensualmente durante los 5 meses de la epidemia de VRS, en consultas específicas o en servicios de neonatología, de enfermedades infecciosas o de medicina preventiva. Además de las indicaciones que figuran en la ficha técnica algunas sociedades científicas han realizado recomendaciones, como la Sociedad Española de Neonatología<sup>173</sup> y la Asociación Americana de Pediatría<sup>65,174</sup>.

En la situación actual de ausencia de vacunas frente a VRS para administración durante el embarazo o durante los primeros meses de vida, y la próxima disponibilidad de nirsevimab, con una vida media extendida que permite la administración de una dosis única por temporada de VRS, abre la posibilidad de emplear este nuevo fármaco en una proporción mayor de la población infantil.

Desde una perspectiva de salud pública, hay diferentes opciones en cuanto a las posibles estrategias orientadas hacia la prevención de la infección causada por VRS con anticuerpos monoclonales y sus consecuencias principales más graves en términos de hospitalización y mortalidad.

- **Estrategia 1:** Administración a población infantil con alto riesgo de enfermedad grave por VRS.
- **Estrategia 2:** Administración a menores de 6 meses al inicio o durante la temporada de VRS.
- **Estrategia 3:** Administración a la población menor de 12 meses al inicio o durante la temporada de VRS.

## 5.1. Estrategia 1: Administración a la población infantil con alto riesgo de enfermedad grave por VRS

Consistiría en la administración de nirsevimab solo a los menores de alto riesgo de enfermedad grave:

- Prematuros por debajo de 35 semanas de edad gestacional.
- Lactantes con displasia broncopulmonar<sup>64</sup>.
- Lactantes con cardiopatía congénita con alteración hemodinámica significativa (los que reciban tratamiento por insuficiencia cardiaca congestiva, aquellos con hipertensión pulmonar moderada o grave y niños con cardiopatía cianótica).
- Lactantes con inmunodepresión grave por procesos oncohematológicos, inmunodeficiencias primarias (sobre todo combinadas y agammaglobulinemia congénita), infección por VIH confirmada, y en tratamiento con inmunosupresores de forma continuada.
- Lactantes con trastornos congénitos del metabolismo.
- Lactantes con enfermedades neuromusculares, enfermedades pulmonares o malformaciones de las vías respiratorias que dificulten la capacidad de eliminar secreciones de vías respiratorias altas<sup>65</sup>.
- Lactantes con síndromes genéticos que conlleven trastornos de la inmunidad (como en síndrome de Down) o problemas respiratorios relevantes (como la fibrosis quística).
- Lactantes en cuidados paliativos.

En los pacientes con condiciones de riesgo se administraría nirsevimab antes de cada temporada de VRS hasta cumplir los dos años de edad. Salvo en los prematuros de menos de 35 semanas para los que se les administrará una sola dosis hasta que cumplan 12 meses.

Las **ventajas** principales de esta estrategia serían:

- **Reducción de costes:** si el precio de una dosis de nirsevimab es menor que la pauta de cinco dosis de palivizumab, se ahorrarían costes respecto a la situación actual.
- **Mejor posología:** solo sería necesaria una dosis para cubrir la temporada de VRS, pues los niveles plasmáticos son potencialmente protectores durante al menos 5 meses, a diferencia de la necesidad de varias dosis mensuales con palivizumab.
- **Menor número de visitas al centro sanitario:** al recibir solo una dosis en lugar de las 5 dosis con palivizumab.

Las **desventajas** o inconvenientes principales de esta estrategia serían:

- **Pérdida de oportunidad de inmunización más amplia a sujetos que no tienen condiciones de alto riesgo:** si se inmunizara a este grupo de población, se evitarían un número importante de ingresos hospitalarios y en la UCI, de consultas en atención primaria y en urgencias e incluso fallecimientos, que ocurren también en menores que no tienen las patologías de base descritas, sobre todo menores de 6 meses.

## 5.2. Estrategia 2: Administración a menores de 6 meses al inicio o durante la temporada de VRS

Consistiría en la administración de nirsevimab a los menores de 6 meses en el momento de comienzo de la temporada de VRS (considerada entre los meses de octubre y marzo) así como a los nacidos durante dicha temporada. La selección para recibir el anticuerpo monoclonal estaría orientada fundamentalmente hacia el grupo de edad que tiene mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave tras infección por VRS<sup>175</sup>.

En la Tabla 12 se refleja (sombreado en rojo) el momento de elegibilidad de los menores para administrar el fármaco en función del mes de nacimiento, es decir, cuando tienen menos de 6 meses durante la temporada de VRS (considerada entre octubre y marzo).

**Tabla 12: Cohorte de nacidos durante su primer año de vida.**

		Fuera de temporada de VRS (abril - septiembre)						Temporada de VRS (octubre - marzo)					
Mes de administración de nirsevimab →		Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sept	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar
Mes de nacimiento ↓													
Nacidos fuera de temporada de VRS	Abril												
	Mayo	----											
	Junio	----	----										
	Julio	----	----	----									
	Agosto	----	----	----	---								
	Septiembre	---	----	----	---	----							
Nacidos durante la temporada de VRS	Octubre	----	----	----	---	----	----						
	Noviembre	----	----	----	---	----	----						
	Diciembre	----	----	----	---	----	----						
	Enero	----	----	----	---	----	----						
	Febrero	----	----	----	---	----	----						
	Marzo	----	----	----	---	----	----						

Las **ventajas** principales de esta estrategia serían:

- **Reducción de costes:** en términos teóricos, se evitaría la inmunización de una parte de la cohorte de nacidos cada año, por lo que el coste de la estrategia sería inferior a la inmunización de toda la cohorte.
- **Uso de menos recursos sanitarios con respecto a una estrategia más amplia:** ya que se inmunizaría a menos personas.

Las **desventajas** o inconvenientes principales de esta estrategia serían:

- **Posibles errores:** al ser una estrategia cambiante a lo largo del año, podrían producirse errores tanto en el periodo activo como inactivo de la campaña, inmunizándose a lactantes que no debieran y viceversa.
- **Infecciones VRS en lactantes no inmunizados:** los menores no seleccionados podrían padecer infecciones VRS con mayor probabilidad, aunque es menos factible que la cursen con gravedad al ser mayores de 6 meses durante el periodo epidémico.
- **Aceptabilidad** de la estrategia por parte de la población y personal sanitario. Necesidad de comunicar la inmunización en función del mes de nacimiento.

### 5.3. Estrategia 3: Administración a la población menor de 12 meses al inicio o durante la temporada de VRS

Consistiría en la administración de nirsevimab a toda la cohorte de nacidos independientemente de cuando nacieran durante el año. Habría que definir el momento de administración del fármaco (al nacimiento o previo al comienzo de la temporada de VRS).

Las **ventajas** principales de esta estrategia serían:

- **Coberturas elevadas:** las estrategias universales conllevan habitualmente una mayor facilidad para la implementación y un mejor cumplimiento de la medida, tanto por parte de la población (en este caso los progenitores o cuidadores) como de los profesionales sanitarios. El margen de errores se reduce de forma significativa.
- **Prevención de casos fuera de la epidemia estacional de VRS** (si se realizara la inmunización en el momento del nacimiento): una proporción de casos de infección por VRS ocurren fuera del periodo epidémico, es decir entre marzo y octubre, difícil de concretar por los cambios observados en los últimos años.
- **Posibles beneficios añadidos:** existiría una parte de la población inmunizada que se enfrentaría a la epidemia de VRS con una edad superior a 4-6 meses, por lo que los beneficios esperados en esta población podrían consistir en otros diferentes a la reducción de la hospitalización, como descenso de infecciones respiratorias superiores e inferiores, otitis media, etc.
- **Mejor aceptabilidad** por parte de los progenitores y del personal sanitario al ser una estrategia dirigida a toda la cohorte.

Las **desventajas** principales de esta estrategia serían:

- **Mayor coste económico y mayor carga de trabajo**, al tener que inmunizar a toda la cohorte.
- **Posible necesidad de implementar lugares adicionales de administración del fármaco** a una parte de la cohorte a inmunizar, como, por ejemplo, en atención primaria. Así, los nacidos en el trimestre abril-mayo, podría ser más interesante inmunizarlos a partir de septiembre-octubre, en el centro de salud. Esto haría necesario tener disponibilidad elevada del fármaco en atención primaria durante esos meses.

### 5.4. Lugares para la administración de nirsevimab: hospital o atención primaria

#### Administración en hospital

Consistiría en la administración del fármaco en las primeras horas o días de vida del recién nacido, antes del alta hospitalaria al domicilio.

Las posibilidades incluirían la aplicación del fármaco en el postparto inmediato, tal y como se realiza con la administración de la vitamina K, que debe acompañarse de un consentimiento escrito previo de los progenitores, en caso de aplicarse sin la presencia de los mismos, o en planta de maternidad, en la que serviría con el consentimiento verbal tal y como se realiza para las vacunaciones de calendario sistemático.

Aquellos recién nacidos que precisan ingresar en la unidad de neonatología, incluyendo aquellos con prematuridad extrema, también recibirían el fármaco en las primeras horas o primeros días de vida en la unidad si no hay contraindicación para ello.

Las **ventajas** principales de esta estrategia serían:



- **Coberturas elevadas:** la cobertura potencialmente esperable con la estrategia de la administración en el hospital sería de al menos el 98%, aunque podría ser más baja durante una primera fase de implantación de la medida. En España, desde 2017, ya no se administra de forma sistemática la vacuna frente HB al nacimiento en ninguna Comunidad Autónoma, y solo se realiza en aquellos recién nacidos de madre con AgHBa positivo <sup>176</sup>. Las coberturas alcanzadas en los años anteriores a esta retirada, cuando la vacunación era sistemática y se realizaba en el postparto antes del alta del hospital, eran superiores al 96%<sup>177</sup>.
- **Protección precoz frente a la infección VRS:** la aplicación del fármaco en el hospital tras el nacimiento hace que la protección frente a VRS comience de forma inmediata, lo que es sumamente relevante en época epidémica de VRS, dado el alto índice de casos en primeras semanas de vida, justo cuando mayor probabilidad de gravedad tiene esta infección.
- **Cobertura fuera de temporada epidémica:** la administración universal en el hospital en temporada no epidémica protegería a los menores también en los meses fuera de temporada epidémica, lo que puede tener sentido en estas temporadas en las que se está observando una epidemiología muy inestable de VRS, incluido en España<sup>178</sup>.
- **Ahorro de dosis en miligramos:** la dosis en lactantes de menos de 5 kg es de 50 mg, mientras que la dosis en lactantes de peso superior a 5 kg, pasa a ser de 100 mg <sup>19</sup>. Asumiendo que la gran mayoría de recién nacidos en nuestro medio pesan menos de 5 kg, prácticamente siempre se emplearía la dosis de 50 mg por cada recién nacido.

Las **desventajas** o inconvenientes principales de esta estrategia serían:

- **Necesidad de crear de nuevo un protocolo de inmunización en el área de maternidad.**
- **Negativa de algunos progenitores o tutores** a administrar productos inmunológicos en primeras horas o primeros días de vida.
- **Necesidad de alternativa para no inmunizados:** aquellos menores que por la razón que fuera no recibieran el fármaco en el hospital (ej: negativa inicial de los progenitores o tutores, por no disponibilidad del fármaco, error/olvido), deberían tener la oportunidad de recibirlo tras el alta. Las opciones abarcarían habilitar una estrategia de rescate para estos menores en el mismo hospital (ej: consultas de neonatología, servicio de medicina preventiva) o en atención primaria.
- **Intervalo largo de latencia para los nacidos al inicio de la época no epidémica:** los menores que reciban el fármaco en época no epidémica, sobre todo aquellos que nazcan en primavera, llegarían a la época epidémica habiendo pasado muchos meses desde su recepción.
- **Posible infrarregistro** de las dosis administradas ya que no todas las CCAA tienen adaptado su sistema de registro de productos como las vacunas o los anticuerpos para el ámbito hospitalario y los centros privados.

### Administración en atención primaria

Consistiría en la administración del fármaco en alguna de las visitas programadas en atención primaria, idealmente en la primera visita tras el nacimiento (normalmente a los 7-15 días de vida) o en las visitas de revisión de niño sano o de aplicación de vacunas del calendario sistemático (2 o 4 meses)<sup>122,179</sup>.

Las **ventajas** principales de esta estrategia serían:

- **Aceptación de los progenitores o tutores:** probablemente mostrarían una alta aceptación de la administración del fármaco fuera del periodo neonatal.

- **Para nacidos fuera de la época epidémica de VRS**, la protección sería más fiable durante la época epidémica, ya que lo recibirían de forma más cercana a la misma.
- **Registro adecuado de todas las dosis administradas.**

Las **desventajas** o inconvenientes principales de esta estrategia serían:

- **Infecciones por VRS antes de recibir el anticuerpo monoclonal:** en el intervalo de tiempo desde el nacimiento hasta la recepción del fármaco, pueden ocurrir infecciones por VRS, y a esta edad precoz es cuando mayor riesgo de enfermedad gravedad.
- **Necesidad de citación rápida tras el alta de maternidad en época epidémica VRS:** en época epidémica habría que crear un sistema de citación rápida en primeros días de vida para recibir el fármaco en atención primaria. Esta situación, en invierno, cuando suele existir mayor saturación de los centros sanitarios, añade una dificultad adicional.
- **Necesidad de crear un canal alternativo en los menores con mayor riesgo de enfermedad grave:** en prematuros y menores con condiciones de riesgo, idealmente no deberían esperar para recibir el fármaco como el resto de los menores. Por lo que probablemente deberían recibirlo en el hospital antes del alta a domicilio o en consultas de neonatología donde realizan el seguimiento.
- **Reticencias a otro pinchazo adicional a la vez que otras vacunas:** en el caso de que se considerara la administración en las visitas de las vacunaciones de los 2 o los 4 meses.

### Administración combinada: hospital y atención primaria

La opción de combinar ambas estrategias, administración del fármaco en el hospital y en atención primaria conlleva la organización y coordinación interniveles desde la gestión del programa. Una opción sería la administración al nacimiento en el hospital durante la temporada epidémica de VRS, para optimizar la protección de los recién nacidos lo más precozmente posible, así como la cobertura de la cohorte. Se podría dejar la administración en atención primaria para aquellos nacidos fuera de la temporada epidémica de VRS o que no lo hayan recibido en hospital por cualquier motivo, pudiéndose emplear las visitas para las vacunas de calendario sistemático de los 2 meses, niño sano, una visita extra, dependiendo del caso, o centralizar todas justo antes del inicio de la temporada de VRS, por ejemplo, en septiembre-octubre, antes del inicio de la campaña de vacunación de gripe y COVID-19.

Para evitar posibles errores de administración y duplicación de dosis administradas es importante trabajar en sistemas de información que permitan el registro tanto de los productos inmunizantes administrados en el entorno hospitalario como en atención primaria.

En la **Tabla 13** se ofrece un esquema para la implantación de esta estrategia combinada.

**Tabla 13. Propuesta de estrategia combinada de sitio preferencial de administración del anticuerpo monoclonal nirsevimab**

	Mes de nacimiento ↓	Administración en el hospital, en el postparto inmediato, antes del alta de maternidad	Administración en atención primaria, entre septiembre-octubre
Nacidos fuera de temporada de VRS	Abril	-	-
	Mayo	-	x
	Junio	-	x
	Julio	-	x
	Agosto	-	x
	Septiembre	-	x

	Mes de nacimiento ↓	Administración en el hospital, en el postparto inmediato, antes del alta de maternidad	Administración en atención primaria, entre septiembre-octubre
Nacidos durante la temporada de VRS	Octubre	x	-
	Noviembre	x	-
	Diciembre	x	-
	Enero	x	-
	Febrero	x	-
	Marzo	x	-

## 5.5. Conclusiones

1. Se proponen tres posibles estrategias de introducción de nirsevimab desde una perspectiva de salud pública, la administración a población infantil con alto riesgo de enfermedad grave por VRS, la administración a menores de 6 meses al inicio o durante la temporada de VRS o la administración a la población menor de 12 meses al inicio o durante la temporada de VRS. Las tres estrategias presentan ventajas y desventajas. Así mismo se valora la administración en el hospital, en los centros de atención primaria o en ambos. En cualquiera de las opciones, durante la temporada de VRS debería administrarse nirsevimab cuanto antes tras el nacimiento, ya que la enfermedad es más grave a menor edad.
2. Los menores de 12 meses nacidos con prematuridad y los menores de 24 meses con otras condiciones de alto riesgo de enfermedad deberían recibir nirsevimab antes o durante la temporada de VRS.

## 6. Evaluación económica

Durante la elaboración de este documento, no se dispone de una evaluación económica sobre la inmunoprofilaxis de las infecciones por VRS con nirsevimab en la población infantil en nuestro país.

Actualmente en España, los nacimientos van en descenso anual de forma progresiva. A falta de conocer el dato confirmado del año 2022, en el 2021, se contabilizaron 337.380 nacimientos según el Instituto Nacional de Estadística (INE)<sup>180</sup>. En la tabla 14 se puede apreciar la dinámica de nacimientos en España en los últimos 10 años.

**Tabla 14. Nacimientos anuales en España (según INE)**

Año	Nacimientos
2012	454.648
2013	425.715
2014	427.595
2015	420.290
2016	410.583
2017	393.181
2018	372.777
2019	360.617

Año	Nacimientos
2020	341.315
2021	337.380

Se ha realizado una revisión de la literatura publicada hasta febrero 2023 sobre evaluaciones económicas de diferentes estrategias de inmunoprofilaxis infantil con nirsevimab en países de alta renta. Se han excluido evaluaciones económicas que no calculaban razones coste-efectividad incremental (RCEI) o de coste-utilidad incremental (RCUI) y las que estudiaban la única alternativa actualmente disponible, palivizumab.

Cabe señalar que se dispone de abundante evidencia publicada sobre palivizumab, con RCEI de 10.000-170.000 USD por años de vida ajustados por calidad (AVAC) para población infantil con enfermedad cardíaca congénita, de 31.000-38.000 USD/AVAC para con enfermedad pulmonar crónica y de 800-800.000 USD/AVAC para prematuros con EG  $\leq 35$  semanas <sup>121</sup>. Además, una revisión sistemática de 2019 muestra que el 90% de los estudios publicados reportaban RCEI menores de 50.000 USD/AVAC, desde una perspectiva del SNS, para el uso de palivizumab en programas de inmunización a lactantes con condiciones de riesgo. Los factores que más influyen en la valoración de coste-efectividad son la tasa de reducción de hospitalizaciones por VRS, el coste de palivizumab y el descuento aplicado<sup>181</sup>.

Las evaluaciones económicas realizadas para nuestro país que comparan el uso de palivizumab en diferentes prematuros y menores con alto riesgo de enfermedad grave por VRS (incluyendo prematuros con EG de 32-35 semanas, EG de  $\leq 32$  semanas o con enfermedad cardíaca congénita) versus ninguna estrategia de profilaxis, muestran un RCEI por debajo del umbral usado como referencia (25.000 €/AVAC)<sup>182-186</sup>. Palivizumab está financiado por el SNS desde el 31 de enero del 2000 para las indicaciones aprobadas en la ficha técnica del fármaco<sup>8,120</sup>.

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

Dada la reciente autorización de comercialización en la UE de nirsevimab, a fecha de esta revisión hay muy pocas evaluaciones económicas publicadas al respecto. Algunos de estos estudios, además de evaluar diferentes estrategias de inmunización pasiva en menores de 12 meses con nirsevimab, también evalúan estrategias de vacunación a embarazadas. Estos estudios se han incluido también en esta revisión, pues tal y como se ha comentado anteriormente, se espera que en los próximos años se autoricen varias vacunas.

Se han identificado 9 evaluaciones económicas de interés para los objetivos de este informe, resumiéndose a continuación los aspectos considerados más relevantes. Todas las evaluaciones, asumen el patrón epidemiológico y estacionalidad de VRS conocido hasta antes de la pandemia de COVID-19.

El equipo de investigadores del programa europeo *REspiratory Syncytial virus Consortium in EUrope* (RESCEU), ha realizado un análisis multinacional en seis países europeos (Dinamarca, Inglaterra, Finlandia, Escocia, Holanda y la región de Veneto en Italia) del coste-efectividad de cuatro posibles programas de prevención de infección de VRS: (1) administración de nirsevimab a todos los recién nacidos durante todo el año (programa anual), (2) solo a recién nacidos durante la temporada de VRS (octubre-mayo) (programa estacional), (3) recién nacidos durante la temporada de VRS y en los 5 meses anteriores (mayo-septiembre) administrando nirsevimab en octubre (programa estacional + captación), (4) vacunación a las embarazadas en el 3<sup>er</sup> trimestre de embarazo a lo largo de todo el año<sup>187</sup>.

Se utilizó el mismo modelo de cohortes estático, con datos económicos y epidemiológicos específicos para cada país obtenidos de la literatura y registros nacionales, para comparar cada estrategia entre sí y con el comparador base (ninguna estrategia de prevención). El modelo solo incluye hospitalizaciones y visitas a atención primaria en el caso base. Los casos de infección por VRS que no requieren atención médica, atención en urgencias y que solo requieren atención ambulatoria, no se incluyeron en el modelo debido a los escasos datos disponibles en casi todos los países. Se evaluó los RCEI utilizando un amplio rango de umbral de disponibilidad a pagar por AVAC (de 0 a 100.000 €) y diferentes escenarios incluyendo los parámetros de mortalidad relacionada por VRS y complicaciones a largo plazo tras la enfermedad causada por VRS (asma y sibilancias recurrentes posteriores), no incluidos en el caso base<sup>187</sup>.

Desde la perspectiva del SNS, y a un precio de 50 €/dosis (basado en el precio de vacuna frente a rotavirus), se obtuvo que el programa estacional + captación, podría ser coste-efectivo en la gran mayoría de los escenarios estudiados salvo para Holanda, que solo fue coste-efectivo el programa estacional, y para la región de Veneto de Italia en la que se obtuvo diferentes resultados en función de la disponibilidad a pagar utilidad. Desde la perspectiva social, el programa estacional + captación supone un ahorro para todos los países excepto para Holanda<sup>187</sup>.

Los factores que más influyeron en la valoración de coste-efectividad fueron el precio de compra de nirsevimab y de la vacuna, el coste de administración, la perspectiva utilizada y, principalmente, la fuente de datos utilizada para el parámetro de hospitalizaciones por infección de VRS<sup>187</sup>.

Este mismo modelo estático se adaptó para Noruega, con datos epidemiológicos y de costes de registros nacionales. Se compararon las mismas estrategias anteriores y hasta 28 programas estacionales con nirsevimab (desde un programa de un mes a cualquier combinación de meses consecutivos durante la temporada de VRS entre octubre y abril). Desde una perspectiva del SNS y a un precio de 51 €/dosis, se obtuvo que los programas coste-efectivos eran los estacionales sobre los anuales. En particular el de 4 meses (administración de nirsevimab a recién nacidos entre noviembre y febrero) era el más coste-efectivo para un umbral de disponibilidad a pagar de ≤40.000 € por AVAC ganado. Cabe señalar que el RCEI fue muy sensible a la gravedad de cada temporada de VRS, no siendo coste-efectivo ninguna de las estrategias estudiadas cuando se aplicaba un amplio rango de umbral de disponibilidad a pagar (0-1 millón de NOK; 3 millones de NOK~300.000 €) en un escenario de temporada leve de VRS (definida como la mitad de la carga de enfermedad en comparación con el caso base)<sup>188</sup>.

En ambos estudios, se obtuvo que la estrategia de vacunación en embarazadas solo podría llegar a ser coste-efectiva, y por tanto una estrategia más óptima, si el precio de la vacuna fuera considerablemente menor que el del anticuerpo monoclonal (50% inferior <sup>187</sup> o de 2-5 veces menor<sup>188</sup>).

Sin embargo, estos dos estudios antes referidos no tienen en cuenta una estrategia dirigida sólo a grupos con riesgo de enfermedad grave por VRS, ni el escenario actual que es el uso de palivizumab en este grupo de población.

En el Reino Unido se han identificado tres estudios independientes donde participan las mismas instituciones británicas entre otros participantes<sup>189-191</sup>. La evaluación económica más reciente del año 2022<sup>191</sup>, considera ambas cuestiones y utilizó un modelo de transmisión dinámico donde evalúa el coste-efectividad de cinco posibles estrategias, comparándolas con la estrategia actual<sup>192</sup> (uso de palivizumab en población infantil menor de 2 años con condiciones de alto riesgo). Utilizaron un rango de precio de adquisición de nirsevimab de 1 a 4.600 £ por dosis, un umbral de disponibilidad a pagar menor de 20.000 £ por AVAC ganado y el estudio se realizó desde una perspectiva del SNS<sup>191</sup>. Este estudio concluyó que reemplazar palivizumab por nirsevimab en la estrategia de inmunización actual dirigida a población infantil menor de 2 años

de alto riesgo de enfermedad grave por VRS sería coste-efectivo. Sin embargo, las estrategias de inmunización a más gran escala, que incluirían toda la población infantil menor de 2 años, solo serían coste-efectivas a partir de un precio menor de 64 £/dosis. El programa más probablemente coste efectivo sería un programa estacional (administración a todos los recién nacidos en la temporada de VRS, entre octubre a febrero) con un 50% de certeza a un precio ≤63 £/dosis y con un 90% de certeza a 50 £/dosis. La estrategia estacional + captación sería coste-efectiva a un precio entre 25-30 £/dosis (con un 50% y 90% de certeza). El coste-efectividad de los programas dirigidos a la población general dependerán del precio de nirsevimab, la eficacia específica por grupos de edad y la duración de la protección proporcionada por el fármaco (se utilizó 150 días pero podría ser más larga)<sup>191,193</sup>.

Un estudio anterior a éste de los mismos autores y que utilizan el mismo modelo, exploró estrategias de inmunización adicionales, un total de 15 estrategias incluyendo vacunación en personas de ≥65 años o a población infantil en edad escolar. Este estudio concluyó que en un escenario como el de Reino Unido con un patrón de estacionalidad de VRS, los programas estacionales siempre son más óptimos que los anuales<sup>190</sup>.

En la última reunión del Comité Conjunto de Vacunaciones e Inmunizaciones (*Joint Committee on Vaccination and Immunisation - JCVI*) del Reino Unido el pasado 1 de febrero, se ha recomendado para la temporada 2023-2024 reemplazar el uso de palivizumab por nirsevimab en los grupos de alto riesgo. Para futuras temporadas se valorarán programas dirigidos a la población general cuando se disponga de más datos al igual de estudios que comparen la inmunización en menores de 12 meses frente a vacunación en embarazadas<sup>194</sup>.

Finalmente, otro estudio publicado por RESCEU, aplicó los mismos parámetros y datos para una cohorte hipotética de 100.000 nacimientos, en cinco modelos diferentes (tres estáticos y 2 dinámicos, de los cuales tres eran modelos diseñados por la industria farmacéutica). Las estrategias comparadas son similares a las de los estudios anteriores (programas anuales o estacionales con o sin captación asumiendo una cobertura del 94% con el anticuerpo monoclonal y del 67% con la vacuna para embarazadas) y las comparan frente a la no inmunización<sup>195</sup>.

Todos los modelos estimaron RCEI más favorables para las estrategias estacionales comparado con las anuales tanto desde una perspectiva del SNS como social. Respecto a la estrategia estacional + captación con nirsevimab, se realizó con cuatro modelos y se obtuvieron RCEI de 14.000-38.000 € por AVAC ganado desde la perspectiva del SNS, usando un precio de 50€/dosis y de 5 € por cada administración de nirsevimab. Desde la perspectiva social, ésta fue la estrategia dominante (menos costes y más beneficios) frente 'ninguna estrategia de prevención' para todos salvo para un modelo donde que obtuvo un RCEI de 17.000 € por AVAC ganado<sup>195</sup>.

En los análisis de sensibilidad determinísticos llevados a cabo, se obtuvieron los mismos cinco parámetros más influyentes en el RCEI en los cinco modelos; el precio por dosis, la eficacia y duración de protección del anticuerpo monoclonal y la gravedad de cada temporada de VRS<sup>195</sup>. Esto último ha sido también el parámetro más influyente en otra reciente evaluación económica, realizada en una población muy específica de la región ártica de Canadá<sup>196</sup>.

Por último, en la reunión del *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* de EE.UU. del pasado 22-24 de febrero de 2023, se presentó el modelo de coste-efectividad desarrollado por CDC y la Universidad de Michigan. Este estudio utiliza un modelo de árbol de decisión y compara el uso de nirsevimab en todos los lactantes menores de 7 meses al empezar su primera temporada de VRS frente a no intervención desde la perspectiva social. En el caso base, a un precio de 300 USD/dosis del fármaco (incluyendo el coste de administración), asumiendo una cobertura del 100% en una población hipotética de 1.000 recién nacidos (en cada grupo) y que solo protege frente a IVRI, se obtuvo un RCEI de 102.805 USD/AVAC. En el análisis de sensibilidad llevado a cabo se observó que el RCEI era especialmente sensible no solo al precio de nirsevimab

sino también a la protección del fármaco frente a infección en vías respiratorias superiores y a los AVACs perdidos por el menor y el cuidador frente a hospitalización, las visitas ambulatorias o atención en urgencias por infección de VRS. Se concluye que el coste-efectividad del uso de nirsevimab en la inmunización pasiva sistemática en todos los menores de 8 meses que entren en su 1ª temporada de VRS así como todos aquellos que nazcan durante dicha temporada epidémica, dependerá del precio, de la duración de protección del mismo y del diseño de la estrategia estacional<sup>197</sup>. En la reunión del ACIP del 21-23 junio se presentaron nuevos resultados de análisis económicos del uso de la vacunación materna y de su uso combinado con nirsevimab<sup>198</sup>.

## 6.2. Conclusiones

1. A día de hoy no se dispone de una evaluación económica realizada en España y se desconoce el coste-efectividad de la utilización de nirsevimab. Por ello la extrapolación de los resultados obtenidos en otros países debe realizarse con precaución dada las diferencias en la carga de enfermedad y dinámica de transmisión, el sistema sanitario, los costes, el umbral de disponibilidad a pagar de cada país, entre otros factores.
2. Hasta la fecha se han realizado pocas evaluaciones económicas en países de nuestro entorno. Estimaciones basadas en un precio del medicamento entre 50-60 € por dosis, apuntan a que la estrategia estacional (con o sin captación) es más coste-efectiva que una estrategia anual. También se muestra que reemplazar palivizumab por nirsevimab en los grupos de población de alto riesgo, sería una estrategia óptima. El estudio coste-efectividad realizado en el Reino Unido, concluyó que reemplazar palivizumab por nirsevimab en la estrategia de inmunización actual dirigida a población infantil menor de 2 años de alto riesgo de enfermedad grave por VRS sería coste-efectivo. Sin embargo, las estrategias de inmunización a más gran escala, que incluirían toda población infantil menor de 2 años, solo serían coste-efectivas a partir de un precio menor de 64 £/dosis.
3. Los parámetros más influyentes en el coste-efectividad de las evaluaciones económicas revisadas son, además del precio de nirsevimab y la gravedad de la enfermedad en la temporada de VRS, el impacto de nirsevimab en las hospitalizaciones por VRS y la duración de protección que proporciona el fármaco. El impacto económico de implantar la inmunización sistemática con nirsevimab depende de la estrategia elegida y del precio que se obtenga de la adquisición del anticuerpo monoclonal para su utilización sistemática.

## 7. Aspectos éticos y aceptación de la administración

### 7.1. Aspectos éticos

Dado que el objetivo de utilización de nirsevimab es la prevención primaria de la enfermedad producida por VRS, se puede aplicar el mismo marco legal y jurídico que a las vacunas pediátricas. Esto es la voluntariedad de su uso, cuyo consentimiento, libre e informado, recae en los padres, madres o tutores legales (art. 9 de la Ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica)<sup>199</sup>. Así, será esencial la información previa que se les traslada, así como el papel del personal sanitario en la recomendación.

Existe un importante beneficio individual para el menor debido a la alta carga de enfermedad en los meses de invierno. Asimismo, la inmunización con nirsevimab puede tener un impacto positivo a nivel familiar y comunitario.

Respecto a los inconvenientes, el uso de nirsevimab supone añadir una inyección en la población infantil. Por ello, una estrategia estacional, cuando mayor incidencia y carga de enfermedad existe, estaría más justificada que una estrategia que se realizara durante todo el año.

Sin embargo, en el caso de la población infantil con alto riesgo de enfermedad grave por VRS, para los que está indicado el uso de palivizumab, este nuevo fármaco supone una ventaja ya que disminuye el número de inyecciones requeridos y elimina cualquier problema de cumplimiento de la pauta previamente reportado con palivizumab<sup>200</sup>.

La administración de forma sistemática de nirsevimab implicaría garantizar la universalidad en el acceso, y favorecer la equidad en el acceso.

El personal sanitario es un pilar fundamental en la implementación adecuada de una nueva recomendación de inmunización y la fuente de información que mayor confianza suscita en la población, y en especial a los progenitores o tutores legales. Por ello, se debe considerar como un problema de equidad el escenario en el que se aprueben por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) unas recomendaciones restringidas a ciertos grupos de riesgo y, sin embargo, el fármaco se recomiende de forma más amplia por el personal sanitario.

## 7.2. Aceptación de la administración de un anticuerpo monoclonal

### Aceptación de los progenitores

La inmunización pasiva con un anticuerpo monoclonal, es una estrategia novedosa por el hecho de no ser una vacuna, por lo que podría plantear problemas de aceptación por parte de los progenitores o cuidadores legales. Hasta la fecha, solo se utiliza palivizumab para un grupo de población muy reducido con alto riesgo de enfermedad grave por VRS e inmunoglobulina anti-hepatitis B en recién nacidos de madres con AgHBs positivo o no vacunadas en las que no se realizó cribado. El uso de ambos es bien aceptado y en el caso de palivizumab puede estar influenciado porque se administra a población infantil con condiciones de riesgo.

Asimismo, clásicamente, la inmunización frente a distintas enfermedades inmunoprevenibles se ha realizado mediante la vacunación, a partir de los 2 meses de edad precisando de múltiples dosis para conseguir una adecuada efectividad. En el caso de nirsevimab se puede administrar en recién nacidos y la administración de una única dosis le confiere protección inmediata durante la primera temporada de VRS.

A pesar de la gran carga de enfermedad que supone VRS en menores de 2 años, comparado con otras enfermedades infecciosas frecuentes en población infantil, VRS es el menos conocido para los progenitores<sup>200,201</sup>. En una encuesta realizada en 2021 a 5.627 padres y madres de menores de 24 meses o que estaban esperando su primer hijo/a en ocho países entre los que se encontraba España (n=751) (además de China, Francia, Alemania, Italia, Japón, Reino Unido y EE.UU.), solo el 35% de los respondedores disponían de información básica o un buen nivel de conocimiento acerca de VRS, el 36% nunca había oído hablar de él y el 29% conocían solamente el nombre. Sin embargo, el 71% sí declararon tener conocimientos básicos o un buen nivel de conocimiento sobre la bronquiolitis. No obstante, tras recibir información, el 50% de los respondedores encuestados creían que la introducción de una hipotética inmunización frente a VRS sería altamente beneficiosa para sus hijos/as (6-7 sobre una escala del 1 al 7), mientras que el 46% la consideraron moderadamente beneficiosa (3-5 en la misma escala) y el 3% no beneficiosa (1-2). Si la recomendación viene del personal sanitario de referencia del menor y



forma parte de un programa de inmunizaciones, el 60% de los respondedores consideraba que tendría una alta probabilidad de aceptación del hipotético producto inmunizante (8-10 sobre una escala del 0 al 10). En total, solo un 4% consideró que no aceptarían o lo harían con una probabilidad baja (0-2 sobre la escala anterior)<sup>201</sup>.

### **Aceptación de los profesionales sanitarios**

La infección por VRS constituye en los meses epidémicos una sobrecarga asistencial para los profesionales sanitarios tanto de atención primaria como de atención hospitalaria. En tal contexto, no solo los pediatras, sino también otros profesionales sanitarios que participan en el manejo de los casos de VRS deben conocer las medidas preventivas. Las recomendaciones de los profesionales sanitarios son críticas para modelar la aceptación de las prácticas preventivas por parte de los padres y/o tutores, tal y como se observó en el estudio descrito en el apartado anterior el 60% de los padres considera que tendría una alta probabilidad de aceptación del hipotético producto<sup>201</sup>.

Por ello, comprender el conocimiento, las actitudes y las creencias de los profesionales sanitarios sobre VRS y sus posibles medidas preventivas puede ser útil para dirigir campañas informativas y educativas específicas dedicadas al personal sanitario.

No existen todavía muchas publicaciones sobre este aspecto. Mediante búsqueda bibliográfica, se han encontrado algunos estudios que abordan estos aspectos de forma específica sobre VRS y las medidas preventivas que se están investigando y otros, más numerosos, que abordan este tema desde un punto de vista general.

En un estudio realizado en 4 hospitales del sur de Inglaterra, entre julio de 2017 y enero de 2018 sobre actitudes de las mujeres embarazadas y los profesionales sanitarios hacia los ensayos clínicos e implementación de la vacunación sistemática frente a VRS, se observó que la mayoría de las matronas (66%) tenían poca o ninguna conciencia del VRS, a diferencia de los obstetras (14%). Se analizaron las respuestas de 314 embarazadas y 204 profesionales de la salud (18% obstetras, 75% matronas, 7% desconocido). Los obstetras fueron más proclives que las matronas a apoyar los ensayos clínicos (92% frente a 68%; OR: 2,50; IC 95%: 1,01-6,16) y la vacunación rutinaria contra el VRS (89% frente a 79%; OR: 4,08; IC 95%: 1,53-9,81), al igual que aquellos con conocimiento previo del VRS y que lo consideraron grave. El estudio concluye que se necesitará educación para apoyar la aplicación satisfactoria de la vacunación prenatal sistemática e investigación para comprender las razones de las dudas sobre la vacunación entre las embarazadas y los profesionales de la salud, particularmente las matronas<sup>202</sup>.

En otro estudio se evaluó el conocimiento, las actitudes y las prácticas para el VRS en una muestra de médicos generales del noreste de Italia (2021), centrándose en la percepción del riesgo para los menores de 8 años. El estudio se realizó mediante una encuesta por Internet a 543 médicos de cabecera, con una tasa de respuesta del 28,9%. El estado de conocimiento fue insatisfactorio, con brechas de conocimiento sustanciales encontradas en la epidemiología del VRS y su prevención a través de anticuerpos monoclonales (palivizumab). Se encontró igualmente, una percepción errática del riesgo, influida por factores como tener experiencia en pediatría (odds ratio ajustado (aOR): 55,4; IC 95%: 6,8-451,6) o ser favorables a las vacunas contra el VRS cuando están disponibles (aOR: 4,7; IC 95%: 2-11,19). Sin embargo, haber manejado previamente un caso de VRS (aOR: 0,11, IC 95%: 0,02-0,55) o haber recomendado la hospitalización de un caso (aOR: 0,24; IC 95%: 0,07-0,87) se identificaron como factores negativos. En resumen, estos resultados enfatizan la importancia de las campañas de información apropiadas entre los proveedores de atención primaria<sup>203</sup>.

Los mismos autores investigaron en otro estudio el conocimiento, las actitudes y las prácticas hacia el VRS y el uso preventivo de anticuerpos monoclonales en este caso de los pediatras

italianos, mediante una encuesta por Internet, con una tasa de respuesta del 4,4% sobre los encuestados potenciales (N= 389 de 8.842, con una edad media  $40,1 \pm 9,1$  años). De los participantes, el 41,9% había manejado casos de VRS en los últimos 5 años, el 34,4% había diagnosticado casos de VRS y el 32,6% habían indicado una hospitalización posterior. Sin embargo, solo el 14,4% había requerido previamente inmunoprofilaxis con anticuerpos monoclonales frente a VRS. El estado de conocimiento fue sustancialmente inapropiado (estimación real  $54,0\% \pm 14,2$ , rango potencial 0-100), mientras que la mayoría de los participantes reconocieron VRS como una amenaza para la salud de todos los lactantes (84,8%). La conclusión es similar, dado el alcance significativo de las brechas de conocimiento destaca la importancia de una educación adecuada sobre el VRS, sus posibles consecuencias para la salud y las intervenciones preventivas en investigación<sup>204</sup>.

Entre los estudios de carácter general con respecto al papel de los profesionales sanitarios en la aceptabilidad de un programa de vacunación o inmunización destacamos a continuación algunos estudios.

En un estudio llevado a cabo en 2005 en la Comunidad Valenciana, se aborda la perspectiva de los profesionales, especialmente de atención primaria y facilitadores por tanto de la inmunización, entre los que se exploró su nivel de conocimientos, creencias y actitudes hacia las vacunas mediante un cuestionario por entrevista personal (con participación de 117 profesionales, 54% médicos y 46% enfermeras). El estudio concluye, entre otros aspectos, que la actitud positiva de este colectivo hacia la inmunización debería reforzarse mejorando sus conocimientos teóricos, el uso de protocolos y la interacción práctica con los inmunizados. La opinión abierta y receptiva frente a las innovaciones contrasta, si embargo, con un nivel medio de conocimientos<sup>205</sup>.

Por otro lado, en una encuesta web a 4.260 médicos y farmacéuticos suizos sobre actitudes hacia las vacunas infantiles, se reportó en general una actitud positiva hacia la inmunización, siendo los pediatras el subgrupo más partidario de posibles modificaciones del calendario de vacunación suizo y con el mayor porcentaje de participantes (63,1 %) que no rechazaron ni pospusieron ninguna inmunización recomendada en sus propios hijos<sup>206</sup>.

Finalmente, en una encuesta sobre falsas contraindicaciones de las vacunas llevado a cabo entre profesionales sanitarios miembros de la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas se concluye que la calidad de los programas de inmunización se considera un factor clave de la demanda de vacunación, siendo importante determinar la capacidad de cualquier programa para abordar las dudas sobre la vacunación, esto incluye la capacidad de los proveedores de atención médica y su nivel de confianza para promover y administrar vacunas. Sus conocimientos y actitudes influyen en la confianza de los padres y/o cuidadores en la vacunación<sup>207</sup>.

Todos los estudios han mostrado que el personal sanitario es la fuente más importante y confiable de información relacionada con la inmunización para la mayoría de los cuidadores de menores de 1 año. Sin embargo, muchos profesionales, aunque apoyan los programas nacionales de inmunización, tienen un bajo nivel de conocimiento sobre las vacunas y su perfil de seguridad. Esto contribuye a la disminución de la confianza en la población en la vacuna y da como resultado que se contraindique falsamente la inmunización.

Otro aspecto relevante es la carga de trabajo del personal sanitario, tanto del ámbito asistencial como de salud pública, que puede suponer la introducción de nuevas medidas preventivas como la vacunación frente a gripe en población de 6 a 59 meses, así como la inmunización con anticuerpos monoclonales frente a VRS.

Además, dado el carácter estacional de ambas infecciones, son medidas que se llevan a cabo durante un periodo de tiempo determinado, por lo que tienen un impacto directo en los

recursos necesarios para poder llevarlas a cabo. Por este motivo, es importante analizar las repercusiones de su introducción con el fin de garantizar los recursos económicos, logísticos y humanos necesarios para una implantación segura y eficiente.

### 7.3. Conclusiones

1. El marco legal aplicable a la utilización de nirsevimab es común al de las vacunas pediátricas del calendario común de inmunización, dado que tienen el mismo objetivo como es la prevención primaria de la enfermedad. Además, su administración es voluntaria y el consentimiento, libre e informado, recae en los progenitores.
2. Los principios de equidad se deberán de garantizar en la estrategia seleccionada, especialmente si finalmente las recomendaciones de utilización se restringen a ciertos grupos de riesgo.
3. En estudios realizados se muestra un gran desconocimiento entre los progenitores sobre VRS, la infección que causa y su carga de enfermedad en menores de 1 año. Asimismo, también parece haber una brecha en el conocimiento entre el personal sanitario, que tienen un papel fundamental en la implementación adecuada de nuevas recomendaciones en el calendario de inmunización, además de ser la fuente de información que mayor confianza suscita en la población. Por ello, es primordial desarrollar estrategias de educación e información sobre VRS y las herramientas preventivas disponibles para ayudar a superar la posible desconfianza por añadir un anticuerpo monoclonal en el calendario.

## 8. Consideraciones clave

1. El virus respiratorio sincitial humano (VRS) es responsable de una carga de enfermedad elevada en la infancia estimándose en el año 2019, a escala mundial (incluyendo datos de nuestro país), 3,6 millones de ingresos hospitalarios (1 de cada 56 recién nacidos acaba ingresando por VRS) y 101.400 muertes totales en menores de 5 años. La mayor carga se concentra en los menores de 6 meses, que suponen el 38,8% del total de los ingresos hospitalarios y el 45% del total de los fallecimientos en los menores de 5 años. Dentro de los menores de 6 meses, aquellos con menos de 3 meses suponen alrededor del 50% de las hospitalizaciones.
2. La estacionalidad y la mayor afectación en los niños y niñas de menor edad hace que las incidencias de hospitalización más altas se produzcan en los nacidos en otoño-invierno.
3. A partir de la temporada 2021-2022 se estableció el Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda (SiVIRA), que muestra que los menores de 5 años sufren las mayores tasas de incidencia de infección por VRS atendidos en consultas de atención primaria, seguidos del grupo de 5-14 años, lejos del resto de grupos de edad.
4. Se ha relacionado la infección por VRS con una mayor frecuencia de enfermedades respiratorias bacterianas, siendo especialmente relevante su asociación con enfermedad neumocócica invasiva. También se han observado coinfecciones con otros virus respiratorios.
5. El 31 de octubre 2022 se autorizó nirsevimab en la UE, un anticuerpo monoclonal con buenos perfiles de seguridad y eficacia en las condiciones de uso ensayadas, que confiere protección al menos 5 meses tras la administración de una única dosis. Reduce en un 74,5% (IC 95%: 49,6-87,1) el riesgo de adquirir infección de vías respiratorias inferiores por VRS atendidas médicamente. Los eventos adversos más frecuentes son erupción cutánea y dolor en la zona de inyección, ambos con una frecuencia inferior al 1%. Está indicado para la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior causada por VRS en menores 12 meses durante su primera temporada de VRS. Dado su mecanismo de acción no se espera que interfiera con las vacunas de calendario cuando se coadministren en sitios anatómicos diferentes, por lo que se pueden administrar conjuntamente.

Dada la reciente autorización de comercialización de nirsevimab, en el momento de realizar la evaluación no se habían publicado recomendaciones de utilización desde organizaciones internacionales ni en países de nuestro entorno.

6. Palivizumab es un anticuerpo monoclonal autorizado en 1999 en la UE, que ha estado utilizándose para la prevención de las infecciones de vías respiratorias inferiores causadas por VRS en población pediátrica con riesgo muy elevado de desarrollar enfermedad grave. Su vida media es menor de un mes, por lo que es necesario administrarlo mensualmente durante la temporada de VRS, generalmente 5 dosis.
7. La inmunización pasiva frente a VRS de una proporción de la población infantil con nirsevimab podría tener repercusiones epidemiológicas, como el retraso en la edad de adquisición de la infección. Sin embargo, en este supuesto, se esperaría una menor gravedad al ser las manifestaciones clínicas de la enfermedad más leves a medida que la edad es mayor. Además, nirsevimab no produce inmunidad esterilizante, por lo que no se evitaría la infección que podría proporcionar inmunización activa sin las consecuencias negativas de la enfermedad grave. Teóricamente, la presión selectiva ejercida por la inmunización podría seleccionar cepas resistentes que escapen a la inmunidad. Aunque esta posible repercusión es poco probable, puesto que menos del 1% de la población total sería subsidiaria del anticuerpo, será necesario monitorizar las cepas circulantes. Por contra, el uso de antimicrobianos frente a infecciones bacterianas coincidentes o subsecuentes a la infección

vírica podría disminuir, contribuyendo también al menor desarrollo de resistencias antimicrobianas.

8. En este documento, se han valorado tres posibles estrategias de introducción de nirsevimab desde una perspectiva de salud pública: la administración a población infantil con alto riesgo de enfermedad grave por VRS, la administración a menores de 6 meses al inicio o durante la temporada de VRS o la administración a la población menor de 12 meses al inicio o durante la temporada de VRS. Así mismo se ha valorado la administración en el hospital, en los centros de atención primaria o en ambos. En cualquiera de las opciones, durante la temporada de VRS debería administrarse nirsevimab cuanto antes tras el nacimiento, ya que la enfermedad es más grave a menor edad.
9. Los menores de 12 meses nacidos con prematuridad y los menores de 24 meses con otras condiciones de alto riesgo de enfermedad deberían recibir nirsevimab antes o durante la temporada de VRS. Estos pacientes tienen elevado riesgo de enfermedad grave hasta los 2 años de edad.
10. Independientemente de la estrategia que se recomiende, es fundamental disponer de una vigilancia epidemiológica de la enfermedad por VRS que incluya información sobre los casos hospitalizados, ingresados en UCI y fallecidos por VRS, que esté desglosada por años en menores de 5 años y por mes en los menores de 1 año. Además, es fundamental realizar la caracterización molecular de las cepas circulantes, capaz de detectar cambios en la glicoproteína de unión que induzcan escape inmune. Esta información es importante para poder tomar las decisiones de salud pública más adecuadas cuando estén disponibles otras estrategias de inmunización.
11. A día de hoy no se dispone de una evaluación económica realizada en España y se desconoce el coste-efectividad de la utilización de nirsevimab. Hasta la fecha, se han realizado pocas evaluaciones económicas en países de nuestro entorno. Estimaciones basadas en un precio por dosis entre 50-60 €, apuntan a que una estrategia estacional (inmunización a recién nacidos en la temporada de VRS) es más coste-efectiva que una estrategia anual (inmunización de la cohorte de recién nacidos durante todo el año). Los parámetros más influyentes son, además del precio de nirsevimab y la gravedad de la enfermedad en la temporada de VRS, el impacto en las consultas de atención primaria y hospitalizaciones por VRS y la duración de la protección que proporciona el fármaco.
12. Aunque nirsevimab es un anticuerpo monoclonal, su utilización en salud pública persigue el mismo objetivo de prevención primaria que el de las vacunas. Deberán garantizarse los principios de equidad en la estrategia seleccionada. Además, se debería registrar la administración de nirsevimab en los sistemas de información de vacunaciones e inmunizaciones de las CCAA, cubriendo tanto el ámbito público como privado, en función de la estrategia seleccionada.
13. Se considera necesario desarrollar estrategias de educación e información sobre VRS y las medidas preventivas disponibles y futuras, dirigidas a personal sanitario y población general.
14. En el momento actual no se dispone de un estudio de evaluación económica con datos de nuestro país. Hasta la fecha se han realizado pocos estudios de coste-efectividad en países de nuestro entorno. En ellos, se muestra que reemplazar palivizumab por nirsevimab en los grupos de población de alto riesgo, sería una estrategia coste-efectiva.

15. Se espera que próximamente estén disponibles otras estrategias de prevención, como vacunas para embarazadas<sup>‡</sup>. Por ello, se deberían revisar estas recomendaciones para futuras temporadas.

---

<sup>‡</sup> Tras haber realizado la evaluación, en la UE se ha autorizado: la vacuna de GSK Arexvy<sup>®</sup> para adultos de 60 o más años el 6 de junio 2023 y la vacuna de Pfizer Abrysvo<sup>®</sup> recibió la opinión favorable del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA el 20 de julio 2023 para la inmunización activa en adultos de 60 o más años y en embarazadas para la inmunización pasiva del recién nacido hasta los 6 meses de edad. Está pendiente de recibir la autorización de comercialización por parte de la Comisión Europea.

## 9. Recomendaciones

A pesar de la elevada carga de enfermedad que supone la infección por VRS en la población infantil menor de 6 meses cada temporada de otoño-invierno, no se disponía de una medida de prevención en población diferente de los grupos de riesgo en los que hasta ahora se estaba administrando palivizumab. La reciente autorización de nirsevimab, con un buen perfil de eficacia y seguridad, y el pico epidémico observado en la reciente temporada 2022-2023 tras la pandemia de COVID-19, ha motivado la realización de esta evaluación a pesar de no disponer de información suficiente para cubrir todos los criterios de evaluación, como es el caso de los estudios de coste-efectividad. Por ello, las recomendaciones se realizan solo para esta temporada 2023-2024 y será necesario revisar las recomendaciones para las siguientes temporadas.

Teniendo en cuenta las consideraciones clave, que incluyen las incertidumbres con respecto a la disponibilidad del fármaco en España, se proponen las siguientes recomendaciones para la temporada 2023-2024 **por orden de prioridad**:

1. **Se administrará nirsevimab a la población infantil con alto riesgo de enfermedad grave por VRS**, entre los que se incluyen:
  - a. Prematuros de menos de 35 semanas (incluyendo los de edad gestacional menor de 29 semanas<sup>§</sup>), una sola dosis antes de cumplir 12 meses de edad.
  - b. Pacientes con cardiopatías congénitas con afectación hemodinámica significativa cianosantes o no cianosantes.
  - c. Pacientes con displasia broncopulmonar.
  - d. Pacientes con otras patologías de base que suponen un gran riesgo para padecer bronquiolitis grave por VRS, como son aquellos con inmunodepresión grave (enfermedades oncohematológicas; inmunodeficiencias primarias sobre todo combinadas y agammaglobulinemia congénita; tratamiento con inmunosupresores de forma continuada), errores congénitos del metabolismo, enfermedades neuromusculares, pulmonares graves, síndromes genéticos con problemas respiratorios relevantes, síndrome de Down, fibrosis quística y aquellos en cuidados paliativos.

En los pacientes con condiciones de riesgo b, c y d se administrará nirsevimab antes de cada temporada de VRS antes de cumplir los 24 meses de edad en el momento de recibir la inmunización\*\*.
2. **Inmunización de los menores de 6 meses** al inicio o durante la temporada de VRS. Se recomienda para la temporada 2023-2024, la administración de nirsevimab a los menores de 6 meses nacidos a partir del 1 abril de 2023 y hasta el 31 de marzo de 2024. Se priorizará la inmunización de los nacidos durante la temporada y los nacidos previamente se inmunizarán lo antes posible (mes de octubre).

---

<sup>§</sup> En el momento de elaboración de este documento no se disponen de datos de eficacia de nirsevimab en prematuros con EG <29 semanas, aunque sí se dispone de datos de seguridad.

\*\* El riesgo de este grupo de población es elevado más allá de los 6 meses de edad en la ficha técnica figura “no se ha establecido la seguridad y eficacia de nirsevimab en niños de 2 a 18 años. No se dispone de datos”).

### Otras recomendaciones

- A. **Se deberá intentar inmunizar a la mayoría de la población diana al principio de la temporada de VRS (en el mes de octubre). Asimismo, los nacidos durante la temporada (octubre - marzo) deberán recibir nirsevimab de manera muy precoz** preferiblemente en las primeras 24-48 horas tras el nacimiento, debido a la mayor gravedad de la enfermedad de VRS en los primeros días de vida. Si no es posible, se deberá administrar a la mayor brevedad.
- B. Cada dosis de nirsevimab administrada, tanto en atención primaria como en hospitales, y del ámbito público y privado, ha de registrarse en el sistema de información (o registro) de vacunaciones de las CCAA. Esto es necesario tanto para poder realizar acciones de captación activa cuando sea necesario como para evaluar el impacto.
- C. Es recomendable trasladar la importancia de establecer medidas de seguimiento del impacto de la utilización de nirsevimab y otras futuras estrategias de inmunización pasiva sobre la enfermedad por VRS (ver propuestas en Anexo 4).

**Estas recomendaciones deberán revisarse para la temporada siguiente a la 2023-2024, de manera que se tengan en cuenta otras estrategias y medidas preventivas que están en evaluación por las agencias reguladoras y que estarán próximamente disponibles.**



## 10. Anexos

### Anexo 1: Palivizumab

Palivizumab se autorizó en la UE en 1999. Esta autorización se apoyó en la realización de dos ensayos clínicos pivotaes que se describen a continuación:

#### **Ensayo MI-CP018 (IMPact-RSV)<sup>123</sup>**

Se trata de un ensayo aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo que se llevó a cabo durante la estación de VRS de 1996 a 1997 en niños con riesgo alto de padecer enfermedad grave por VRS debido a la prematuridad (edad gestacional igual o inferior a 35 semanas) o a displasia broncopulmonar (en menores de 2 años de edad y que habían requerido tratamiento debido a su enfermedad pulmonar en los 6 meses previos al reclutamiento). Un total de 1.502 niños fueron aleatorizados a recibir 5 inyecciones mensuales de 15 mg/kg de palivizumab por vía intramuscular (n=1.002) o un volumen equivalente de placebo (n=500).

La variable principal de eficacia fue la hospitalización relacionada con infección por VRS confirmada. Se siguió a los niños durante 150 días (esto es, hasta 30 días después de la administración de la última dosis). Los niños que requirieron hospitalización se evaluaron en lo que se refiere al número total de días de estancia hospitalaria, con necesidad de oxígeno suplementario, con enfermedad de vías inferiores moderada o grave, y la incidencia y el total de días de estancia en la unidad de cuidados intensivos y de ventilación mecánica.

Aproximadamente la mitad de los niños cumplían criterios de displasia broncopulmonar (50,7%) y el resto (49,3%) de prematuridad. La edad gestacional media fue 29 semanas y el peso medio de 1.261 gramos. Más de un 80% de los niños tenían una edad gestacional igual o menor de 32 semanas. Aproximadamente un 93% de los niños recibieron las 5 dosis de palivizumab previstas.

En la población del ensayo, la profilaxis con palivizumab se asoció a una reducción del riesgo relativo en la hospitalización relacionada con VRS de un 55% (IC 95%: 38-72, p <0,001). Este porcentaje se incrementó hasta un 62% en los niños que recibieron la pauta completa de palivizumab. En el grupo de tratamiento, el porcentaje de hospitalización fue del 4,8%, mientras que en el grupo placebo fue del 10,6%. La reducción absoluta del riesgo fue de 5,8%, sinónimo de que el número necesario a ser tratado para prevenir una hospitalización es de 17.

El efecto de palivizumab sobre la variable principal se mantuvo en los análisis por subgrupos (sexo, edad en el momento del reclutamiento, peso al reclutamiento, presencia/ausencia de DBP y EG). La eficacia fue superior en los niños pretérmino sin displasia broncopulmonar (reducción relativa del riesgo de hospitalización debida a VRS = 78%, IC 95%: 66- 90, p <0,001) que en los niños con displasia broncopulmonar (reducción relativa del riesgo 39%, IC 95%: 20-58, p = 0,038). En cuanto a la edad gestacional, se observó una reducción en la hospitalización debida a VRS superior en los niños nacidos prematuros con 32 o más semanas (80%) que en aquellos con menos de 32 semanas (47%).

Los resultados del análisis de las variables secundarias de eficacia fueron consistentes con el resultado del análisis de la variable principal. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en el número de días de hospitalización por cada 100 niños, así como en el porcentaje de días con necesidad de oxígeno suplementario por cada 100 niños. Sin embargo, el análisis de los días de estancia en UCI y de ventilación mecánica por cada 100 niños mostró un incremento en el grupo de palivizumab comparado con placebo que se atribuyó a los datos de tres niños con enfermedad subyacente grave que representaron un 60% de los días de estancia en UCI y un 65% de los días con ventilación mecánica. Estos resultados quedan parcialmente reflejados en la Tabla 1<sup>208</sup>.

**Tabla 1. Eficacia de palivizumab en niños prematuros y en niños con DBP incluidos en el estudio IMpact-RSV.**

Variable	Porcentaje		Reducción (%)	Valor de p
	Placebo (n=500)	Palivizumab (n=1002)		
Hospitalización debida a VRS (%)	10,6	4,8	55	<0,001
Hospitalización debida a VRS/100 niños (días)	62,4	36,4	42	<0,001
Necesidad de O <sub>2</sub> /100 niños (días)	50,6	30,3	40	<0,001
Ingreso en UCI debido a VRS (%)	3,0	1,3	57	0,026
Ingreso en UCI/100 niños (días)	12,7	13,3	---	0,023
Necesidad de ventilación mecánica (%)	0,2	0,7 <sup>†</sup>		0,280
Número total de días en ventilación mecánica	1,7	8,4	---	0,210
Hospitalización debida a cualquier causa respiratoria (%)	22	16	27	0,008
Hospitalización de causa respiratoria (incluidas las debidas a VRS)/100 niños (días)	180	124	31	0,004
Otitis media (%)	40	42	---	0,505
Muertes (%)	1	0,4	---	0,169

<sup>†</sup>Incluye tres niños que precisaron soporte ventilatorio prolongado

Adaptado del European Public Assessment Report (EPAR) – Scientific Discussion de Synagis (palivizumab)<sup>208</sup>

### Ensayo MI-CP048<sup>124</sup>

La eficacia y la seguridad de palivizumab administrado por vía intramuscular en 5 dosis mensuales de 15 mg/kg se evaluó en pacientes ≤24 meses de edad con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (determinada por el investigador) en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. En total 1.287 pacientes fueron aleatorizados a palivizumab (n=639) o a placebo (n=648). El estudio se llevó a cabo durante 4 estaciones consecutivas de VRS (desde 1998 a 2002), pero cada niño se incluyó solo durante una estación. La aleatorización se estratificó por centro y por tipo de defecto cardíaco (esto es, cardiopatías cianosantes versus otro tipo). En el grupo de las primeras se incluyeron la atresia pulmonar con o sin defecto del septo ventricular, la tetralogía de Fallot, el ventrículo único incluida la hipoplasia cardíaca derecha o izquierda, la atresia tricuspídea, la doble salida del ventrículo derecho con transposición de las grandes arterias, la anomalía de Ebstein, y la dextrotransposición de las grandes arterias con o sin defecto del septo ventricular y con o sin estenosis pulmonar. La variable principal de eficacia fue la hospitalización relacionada con infección por VRS confirmada. Se siguió a los niños durante 150 días (esto es, hasta 30 días después de la administración de la última dosis).

La edad media (DE) de los niños en el momento de reclutamiento fue 6,8 meses (0,2) en el grupo de palivizumab y 6,5 (0,2) meses en el grupo placebo. La edad media (Error estándar, EE) gestacional fue 38,5 semanas (0,1) en ambos grupos. Del total de 1.287 niños aleatorizados, 682

(53,0%) sufrían una cardiopatía cianosante. Entre estas, el ventrículo único junto con la hipoplasia de corazón izquierdo o derecho y la tetralogía de Fallot representaron un 21,9% y 11,4%, respectivamente de todos los niños reclutados. Entre las cardiopatías no cianosantes, el defecto del septo ventricular y el del septo atrioventricular se dieron en un 18,0% y 7,2% respectivamente de los niños reclutados. Aproximadamente, 93,0% de los niños tratados con palivizumab y 91,8% de los que recibieron placebo completaron el curso completo de tratamiento (5 dosis).

El uso de palivizumab redujo la incidencia media (IC 95%) de hospitalización por VRS en un 45% (23, 67),  $p=0,003$ . La tasa de hospitalización por VRS fue del 9,7% en el grupo placebo y del 5,3% en el grupo tratado con palivizumab. Nueve niños en el grupo placebo y 3 en el grupo de palivizumab presentaron infecciones por VRS durante la hospitalización.

En un análisis exploratorio de subgrupos, la hospitalización relacionada con VRS se redujo en un 29% en el grupo de pacientes con cardiopatía cianótica y en un 58% en el subgrupo de niños con otros tipos de cardiopatías (no cianóticas). Esto es, en ambos grupos el resultado favoreció a palivizumab, pero el resultado fue estadísticamente significativo solo en grupo de participantes con cardiopatías no cianóticas (porcentaje de hospitalizados en el grupo placebo de 11,8% que se redujo a 5,0% en el grupo de palivizumab,  $p=0,003$ ). En el grupo de niños con cardiopatías cianóticas, estas cifras fueron 7,9% en el grupo placebo y 5,6% en el grupo de palivizumab, respectivamente ( $p=0,285$ ).

Las variables secundarias de eficacia mostraron reducciones significativas en el grupo tratado con palivizumab comparado con placebo en cuanto a días totales de hospitalización por VRS (56% de reducción,  $p=0,003$ ) y total de días con oxígeno suplementario aumentado (reducción del 73%,  $p=0,014$ ) por 100 niños. La Tabla 2 muestra estos resultados<sup>208</sup>.

**Tabla 2. Eficacia de palivizumab en niños con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa**

Variables	Palivizumab (n=639)	Placebo (n=648)	Reducción del riesgo relativo (%)	Valor de p
Hospitalización debida a VRS (%)	5,3	9,7%	45	0,003
Hospitalización debida a VRS/100 niños (días)	57,4	129,0	56	0,003
Hospitalización debida VRS con necesidad de oxígeno suplementario/100 niños (días)	27,9	101,5	73	0,014
Admisión en UCI (%)	2,0	3,7	46	0,094
Estancia en UCI/100 niños (días)	15,9	71,2	78	0,80
Ventilación mecánica (%)	1,3	2,2	41	0,282
Ventilación mecánica/100 niños (días)	6,5	54,7	88	0,224

*Adaptado del European Public Assessment Report (EPAR) – Scientific Discussion de Synagis (palivizumab)<sup>208</sup>*

## Otros estudios realizados más recientes

Palivizumab se usó como control activo en dos estudios que formaban parte del desarrollo clínico de un anticuerpo monoclonal en investigación para la profilaxis de la enfermedad grave por VRS en niños prematuros o niños con displasia broncopulmonar o enfermedades cardíacas congénitas hemodinámicamente significativas y que, finalmente, interrumpió su desarrollo.

El primer estudio en el que se utilizó palivizumab como control activo se llevó a cabo en dos estaciones de VRS entre noviembre de 2004 y mayo de 2006 en el hemisferio norte y durante una única estación de VRS en el hemisferio sur<sup>126</sup>.

Este estudio reclutó niños prematuros (edad gestacional igual o menor de 35 semanas) con una edad cronológica de 6 meses o menor en el momento de incorporación al estudio, así como niños con enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad de edad igual o menor a 24 meses.

Del total de más de 6000 niños aleatorizados, 3.306 fueron asignados a recibir 5 inyecciones mensuales de palivizumab 15 mg/kg por vía intramuscular. En el grupo del tratamiento experimental el número de niños aleatorizados fue 3.329. Los pacientes se sometieron a un seguimiento de seguridad y eficacia durante 150 días. El 98% de los pacientes que recibieron palivizumab completaron el estudio y el 97% recibieron las 5 inyecciones.

En el brazo de palivizumab, la media (DE) de edad cronológica fue 3,98 meses (3,78) en la población general del ensayo. La edad gestacional media (DE) fue 31,1 semanas (3,1). El porcentaje de niños con una EG igual o inferior a 32 semanas fue 58,2. El porcentaje de niños con enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad fue 21,9. Entre los niños pretérmino sin DBP, el porcentaje con EG igual o menor de 32 semanas fue 38,3.

El objetivo primario fue la incidencia de hospitalización por VRS. Las hospitalizaciones por VRS se dieron en un 1,9% (62/3.306) de los pacientes del grupo tratado con palivizumab y en un 1,4% de los tratados con el anticuerpo monoclonal experimental. La tasa de hospitalización por VRS en pacientes incluidos con un diagnóstico de enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad fue 28/723 (3,9%) y en pacientes incluidos con diagnóstico de prematuridad sin morbilidad asociada fue de 34/2.583 (1,3%). Estos resultados son consistentes con los observados en el estudio IMPact-RSV en lo que se refiere al menor porcentaje de hospitalizaciones en niños prematuros sin patología subyacente, pero la tasa de hospitalización en la población general del estudio está por debajo de la esperada en los dos grupos de tratamiento (la tasa de hospitalización en el estudio IMPact-RSV fue de 5,3% en el grupo de palivizumab).

El segundo estudio en el que palivizumab se usó como control activo se llevó a cabo en dos estaciones de VRS correspondientes a los años 2005-2006 y 2007-2008. En este estudio se incluyeron niños de edad inferior a 24 meses de edad con una cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 5 inyecciones mensuales de palivizumab 15 mg/kg (n=612) o el tratamiento experimental (n=624). Los participantes se estratificaron por lesión cardíaca (cianótica frente a otras) y se sometieron a un seguimiento de seguridad y eficacia durante 150 días. El 97% de los pacientes que recibieron palivizumab completaron el estudio y el 95% recibieron las 5 inyecciones<sup>127</sup>.

El objetivo primario fue la evaluación de la seguridad. La evaluación de eficacia (incluida la incidencia de hospitalización debida a VRS y la incidencia de visitas ambulatorias debidas a IVRI AM) constituyó un objetivo secundario.

Las cardiopatías consideradas hemodinámicamente significativas fueron las cardiopatías cianóticas no corregidas o solo parcialmente corregidas, así como cardiopatías no cianóticas asociadas con hipertensión pulmonar documentada (presión arterial sistólica pulmonar  $\geq 40$  mm Hg) y/o aquellas que requerían medicación diaria para el manejo de la insuficiencia cardíaca congestiva.

En el brazo de palivizumab, la media de edad (DE) fue 8,18 meses (6,51), con una edad gestacional media (DE) de 38,5 semanas (2,0). Un 52,1% de los niños padecían una cardiopatía cianótica, un 24,5% hipertensión arterial pulmonar y un 61,4% se mantenían estables desde el punto de vista hemodinámico con el uso de medicación.

En el grupo de palivizumab, la incidencia de hospitalización por VRS fue 2,6% (16/612). El porcentaje de hospitalización relacionada con VRS fue mayor en el grupo de participantes con cardiopatía acianótica que en el grupo de los sujetos con cardiopatía cianótica (3,1% frente a 2,2%, respectivamente), en contraste con los resultados del ensayo pivotal comentado anteriormente<sup>124</sup> en el que la reducción en el porcentaje de hospitalización debida a VRS fue mayor entre los pacientes con cardiopatías cianóticas (7,9% frente a 5,0%). La hospitalización debida a VRS fue mayor en Estados Unidos que en los países de Europa. En el grupo de palivizumab, el porcentaje de hospitalización en Estados Unidos fue 5,5% mientras que en Europa fue 1,9%. En lo que se refiere a las IVRI-AM durante la segunda estación de VRS, la incidencia fue 1,9% (6 pacientes) en el brazo de palivizumab.

## Seguridad

En el estudio IMPact-RSV, el porcentaje de niños para los que se comunicaron acontecimientos adversos considerados por el investigador como relacionados con el tratamiento (esto es, reacciones adversas) fue similar en ambos grupos (10% en placebo y 11% en palivizumab). La discontinuación de la administración de palivizumab por acontecimientos adversos fue escasa (0,3%). Un 1,8% de niños en el grupo de placebo y 2,7% en el grupo de palivizumab presentaron acontecimientos adversos relacionados con el sitio de la inyección que incluyeron eritema (1,2% frente a 1,4%), dolor (0,0% frente a 0,6%), induración/edema (0,2% frente a 0,5%) y hematoma (0,4% frente a 0,3%) que fueron, en general, de naturaleza leve y de corta duración. El porcentaje de niños con fiebre o con rash en el grupo placebo fue de 3,0% y 0,2% respectivamente mientras que en el grupo de palivizumab estas cifras fueron 2,8% y 0,9% respectivamente.

Se observó un incremento de los valores de la aspartato-aminotransferasa con respecto a la basal, de intensidad leve o moderada tras 4 dosis en un 1,6% de los niños del grupo placebo comparado con un 3,6% en el grupo de palivizumab sin que este tipo de evento se considere una reacción adversa. En cuanto a la alanina-aminotransferasa, esta cifra fue de aproximadamente 2% en ambos grupos.

Cinco (1,0%) niños en el grupo de placebo y 4 (0,4%) en el de palivizumab fallecieron durante el estudio. Dos de ellos en el grupo de tratamiento activo lo hicieron durante la hospitalización por VRS. Ninguna de estas muertes se consideró relacionada con el tratamiento. Tres (0,6%) niños del grupo placebo y 7 (0,7%) en el grupo de palivizumab tuvieron un ingreso que duró 14 días o más.

Se consideró indicativo de la presencia de anticuerpos anti-palivizumab un título mayor de 1:40. El 2,8% de los sujetos del grupo placebo y el 1,2% de los del grupo de tratamiento activo presentaron títulos en este rango sin que se observase en estos niños una mayor incidencia de acontecimientos adversos o de concentraciones bajas de palivizumab. La seguridad y la inmunogenicidad de palivizumab administrado durante la segunda estación de VRS se evaluó en un estudio de extensión abierto del estudio IMPact-RSV<sup>209</sup> en el que 55 niños que habían recibido palivizumab en el estudio original, recibieron 5 dosis mensuales durante el año siguiente. Treinta y dos niños recibieron palivizumab por primera vez. Solo un niño de los que recibieron un segundo curso de palivizumab presentó un título de anticuerpos anti-palivizumab >1/40 post-administración. Su título fue de 1/160 en el día 30, disminuyendo a 1/10 en el día 120 (30 días tras la cuarta dosis). No se produjeron acontecimientos adversos locales o

sistémicos sugestivos de estar mediados por fenómenos inmunológicos. Se comunicaron 2 (6%) acontecimientos adversos considerados relacionados en el grupo de la estación única y 4 (7%) en el de las dos estaciones que incluyeron dolor leve en el sitio de inyección tras la primera inyección, elevación leve a moderada de transaminasas que se normalizó en el seguimiento, y fiebre.

Dos niños requirieron hospitalización por VRS, ambos en el grupo de las dos estaciones, pero la estancia hospitalaria fue breve (inferior a 3 días) y ninguno requirió ventilación mecánica o traslado a una unidad de cuidados intensivos.

Las concentraciones séricas medias de palivizumab 30 días después de la primera dosis y de la cuarta fueron similares en ambos grupos y se mantuvieron por encima de los niveles que se consideran protectores.

Los datos de seguridad de este estudio deben ser interpretadas con cierta precaución debido al reducido tamaño muestral, pero son, en general, consistentes con los datos del ensayo pivotal y de la experiencia post-comercialización.

En el estudio de palivizumab en niños con cardiopatía congénita, el porcentaje de niños para los que se comunicaron acontecimientos adversos considerados relacionados con el tratamiento (reacciones adversas) fue de 7,2% en el grupo placebo y 6,9% en el grupo de palivizumab sin que ningún niño se viese obligado a interrumpir el tratamiento por la presencia de los mismos. El porcentaje de acontecimientos adversos graves comunicados fue 55,4% entre los que recibieron palivizumab y 63,1% de los que recibieron placebo. Ninguno de ellos se consideró relacionado con el tratamiento del estudio. Los acontecimientos adversos que ocurrieron en el grupo de palivizumab con una frecuencia absoluta igual a o superior al 1% con respecto a placebo fueron fiebre (27,1% palivizumab frente a 23,9% placebo), infección (5,6% frente a 2,9%), reacciones en el lugar de la inyección (3,4% frente a 2,2%), infección del tracto respiratorio superior (47,4% frente a 46,1%), conjuntivitis (11,3% frente a 9,3%), arritmia (3,1% frente a 1,7%), y cianosis (9,1% frente a 6,9%). Ni la arritmia ni la cianosis se consideraron relacionados con el tratamiento. Las reacciones más frecuentes en el lugar de inyección fueron enrojecimiento, edema y hematoma, ninguna de ellas de naturaleza grave.

Veintiún (3,3%) niños tratados con palivizumab y 27 (4,2%) en el grupo placebo fallecieron durante el estudio. Ninguna de estas muertes se pudo atribuir al tratamiento. El porcentaje de cirugía cardíaca llevada cabo antes de lo que estaba programado fue similar en ambos grupos. No se proporcionan datos sobre la presencia de anticuerpos anti-palivizumab en esta población.

En el período posterior a la comercialización se han comunicado casos poco frecuentes de trombocitopenia. Se recomienda, en consecuencia, que se administre con precaución en este caso o en pacientes con trastornos de la coagulación debido al riesgo potencial de la administración intramuscular. Otras reacciones adversas también comunicadas en el período posterior a la comercialización fueron convulsiones y apnea.

En los estudios post-comercialización incluidos en una reciente revisión sistemática<sup>127</sup>, tanto el perfil de acontecimientos como los datos cuantitativos son consistentes con los descritos en los estudios pivotaes a pesar de que la recogida de datos de seguridad es más exigente en la actualidad.

## Anexo 2: Nirsevimab

Nirsevimab se autorizó en la UE el 31 de octubre 2022. A continuación, se describen las características de la población incluidas en los ensayos clínicos realizados con nirsevimab en los que se ha apoyado la autorización:

### D5290C00003 Estudio Fase IIb: Ensayo clínico en niños prematuros de 29-35 semanas de gestación sin patología asociada

Las características basales de los dos grupos fueron similares (Tabla 1). La aleatorización se estratificó por edad y por hemisferio. En su mayor parte (68%) los participantes se reclutaron en el hemisferio norte. Su edad media (DE) en el momento del reclutamiento fue de 3,29 meses (2,22) en el grupo de nirsevimab y 3,28 meses (2,31) en el grupo placebo. Aproximadamente algo más de la mitad de los niños reclutados tenían una edad cronológica menor o igual a 3 meses (53,3% en el grupo de nirsevimab frente a 53,1% en el grupo de placebo respectivamente).

**Tabla 1. Características de los participantes del ensayo Fase IIb D5290C00003**

	<b>Nirsevimab (N=969) n (%)</b>	<b>Placebo (N=484) n (%)</b>
Sexo femenino	468 (48,3)	224 (46,3)
Peso (kg) (media±DE)	4,60±1,92	4,51±1,96
Hemisferio norte	659 (68)	329 (68)
Hemisferio sur	310 (32)	155 (32)
<b>Edad (meses)</b>		
media±DE	3,29±2,22	3,28±2,31
≤3 meses	516 (53,3)	257 (53,1)
>3 a ≤6 meses	320 (33,0)	153 (31,6)
>6 meses	133 (13,7)	74 (15,3)
<b>Edad Gestacional (semanas)</b>		
media±DE	32,7±1,4	32,7±1,5
≥29 a ≤32 semanas	363 (37,5)	185 (38,2)
>32 semanas	606 (62,5)	299 (61,8)

*DE=Desviación Estándar*

Los análisis de eficacia se realizaron sobre la población con intención de tratar (todos los participantes aleatorizados). Los análisis de seguridad se basaron en la población tratada. El tiempo de seguimiento total fue de 360 días.

### MELODY Estudio Fase III: Ensayo clínico en prematuros tardíos de ≥35 semanas de gestación y a término sanos

Este estudio se vio interrumpido por la pandemia COVID-19 en 2020, por lo que se analizaron primeros los resultados de una primera cohorte, donde se estudiaron 994 niños que recibieron una sola dosis de 50 mg (si pesaban <5 kg) o 100 mg (si pesaban ≥5 kg) del nirsevimab en una sola inyección frente a 496 niños que recibieron placebo. La población incluida fue predominantemente lactantes sanos a término (86%) con una edad media de 2,6 meses (rango 0,03 a 11,10 meses de edad) y el 60% pesaba ≥5 kg. Los niños que reunían criterios para recibir palivizumab fueron excluidos<sup>110</sup>. En 2021, se reanudó el reclutamiento de la 2ª cohorte, en la Tabla 2 se recogen las características de los participantes del ensayo MELODY de la cohorte completa (N=3012).

**Tabla 2. Características de los participantes del ensayo MELODY (cohorte completa).**

	<b>Nirsevimab (N=2009) n (%)</b>	<b>Placebo (N=1003) n (%)</b>
Hemisferio norte	1490	735
Hemisferio sur	519	268
Sexo femenino	938 (46,7)	500 (49,9)
<b>Edad (meses)</b>		
≤3 meses	1190 (59,2)	588 (58,6)
>3 a ≤6 meses	636 (31,9)	323 (32,2)
>6 meses	183 (9,1)	92 (9,2)
<b>Edad gestacional (semanas)</b>		
≥35 a <37 semanas	239/2008 (11,9)	122/1002 (12,2)
≥37 semanas	1769/2008 (88,1)	880/1002 (87,8)
<b>Peso (kg)</b>		
<5 kg	800/2006 (39,9)	392 (39,1)
≥5 kg	1206/2006 (60,1)	611 (60,9)

Asimismo, se llevó una evaluación agrupando los datos obtenidos en los ensayos de fase IIb, primera cohorte del MELODY y una extrapolación farmacocinética de eficacia para la población del MEDLEY, incluyendo 2.350 lactantes (1.564 en el grupo de nirsevimab y 786 en el grupo de placebo). El objetivo era el de estimar la eficacia en niños sanos nacidos entre las semanas 29 de gestación y a término en base a la dosificación de nirsevimab según el peso al nacimiento<sup>114</sup>.

**Tabla 3. Características del estudio agrupado de los participantes del ensayo MELODY (primera cohorte) y Fase IIb.**

	<b>Nirsevimab (N=1564)- n(%)</b>	<b>Placebo (N=786) - n (%)</b>
Hemisferio norte	1086 (69)	536 (68)
Hemisferio sur	478 (31)	250 (32)
Sexo femenino	736 (47)	397(51)
<b>Edad</b>		
≤3 meses	1066 (68)	531 (68)
>3 a ≤6 meses	398 (25)	204 (26)
>6 meses	100 (6)	51 (6)
<b>Edad gestacional</b>		
≥29 a ≤32 semanas	219/1563 (14)	116 (15)
>32 a <35 semanas	344/1563 (22)	175 (22)
≥35 a <37 semanas	139/1563 (9)	76 (10)
≥37 semanas	861/1563 (55)	419 (53)
<b>Peso</b>		
<5 kg	973/1562 (62)	482 (61)
≥5 kg	589/1562 (38)	304 (39)
<b>Participantes por estudio</b>		
MELODY	994 (64)	486 (63)
Fase IIb	570 (36)	290 (37)

En la tabla siguiente, Tabla 4, se resumen los datos de eficacia



**Tabla 4: Eficacia de nirsevimab en lactantes a término y prematuros en función de la gravedad de casos de IVRI (infecciones virus respiratorias inferiores) por VRS confirmados por PCR**

Objetivos/Estudio	Eficacia/Seguridad/FC				Seguridad/FC	
	D5290C00003 Fase IIb <sup>108</sup>		MELODY Fase III <sup>111</sup>		MEDLEY Fase II/III <sup>113</sup>	
<b>Población</b>	Lactantes a término y prematuros sanos (EG ≥29 sem)				Lactantes candidatos a recibir Palivizumab	
	Muy prematuros y moderadamente prematuros EG ≥29 - < 35 sem		A término y prematuros tardíos EG ≥35 sem		Prematuros elegibles para palivizumab EG < 35 sem (incluidos lactantes < 29 sem / EPC / CCH)	
<b>Comparador</b>	Nirsevimab:Placebo 2:1		Nirsevimab:Placebo 2.1		Nirsevimab:Palivizumab 2:1	
<b>Dosis nirsevimab</b>	50 mg		50 mg si peso <5 kg 100 mg si peso ≥5 kg		50 mg si peso <5 kg 100 mg si peso ≥5 kg	
<b>Eficacia frente a IVRI VRS AM</b>					<b>Eficacia descriptiva frente a IVRI VRS AM</b>	
<b>N</b>	969	484	2009	1003	616	309
<b>Incidencia % (n)</b>	2,6 (25)	9,5 (46)	1,2 (24)	5,4 (54)	0,6% (4)	1,0% (3)
<b>Eficacia<sup>a</sup> (IC 95%)</b>	70,1% (52,3 - 81,2) <sup>c</sup> ; p<0,001		76,4% (62,3 - 85,2)			
<b>Eficacia frente a IVRI VRS-AM con hospitalización</b>						
<b>N</b>	969	484	2009	1003		
<b>Incidencia % (n)</b>	0,8 (8)	4,1 (20)	0,4 (9)	2,0 (20)		
<b>Eficacia<sup>a</sup> (IC 95%)</b>	78,4% (51,9 - 90,3) <sup>c</sup> P<0,001		76,8% (49,4 - 89,4)			
<b>Eficacia frente a IVRI VRS-AM muy grave</b>						
<b>N</b>	969	484	2009	1003		
<b>Incidencia % (n)</b>	0,4 (4)	3,3 (16)	0,3 (7)	1,7 (17)		
<b>Eficacia<sup>a</sup> (IC 95%)</b>	87,5% (62,9 - 95,8) <sup>d</sup>		78,6% (48,8 - 91,0)			

FC: Farmacocinética; EPC: enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad; CCH: cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa; infección de las vías respiratorias inferiores por VRS atendida médicamente (IVRI VRS AM); IC: intervalo de confianza

<sup>a</sup> Basado en la reducción del riesgo relativo (RRR) respecto a placebo.

<sup>b</sup> Todos los sujetos que recibieron 50 mg independientemente del peso en el momento de la dosificación.

<sup>d</sup> No controlado para multiplicidad.

### Anexo 3: Vacunas frente a VRS en el adulto

La fase IIb de una vacuna de MedImmune que evaluó su eficacia frente a la enfermedad respiratoria aguda asociada a VRS, que incluía la proteína F en estado de posfusión adyuvada con glucopiranosil, en 1.894 mayores de sesenta años fue del 7,1% (IC 90%: -106,9 a 44,3), aunque el 92,9% de los vacunados mostró serorrespuesta de IgG-anti F<sup>210</sup>.

Bavarian Nordic ha ensayado una vacuna recombinante que utiliza como plataforma el vector vírico Modified Vaccinia Ankara (MVA) que codifica la proteína F de fusión, la glicoproteína G, la nucleoproteína N y el factor de transcripción M2-1 de VRS-A y la glicoproteína G del subtipo VRS-B<sup>211</sup>. En el año 2020 se publicaron los resultados de la fase I en adultos de 18 a 65 años en los que se demostró una buena tolerancia e inducción de amplias respuestas inmunes humorales y celulares<sup>212</sup>. En la fase IIa en la que se provocó con RSV-A (cepa Memphis 37b) a 61 adultos de 18 a 59 años la eficacia frente a la infección respiratoria PCR positiva con al menos un síntoma fue del 79,3% (IC 95%: 13,4-95,1) y del 88,5% (IC 95%: 14,8-98,5) con confirmación por cultivo<sup>213</sup>. Actualmente está en marcha la fase III de un ensayo aleatorio y doble ciego (NCT05238025) cuyo objetivo es el de evaluar la eficacia, seguridad y reactogenicidad de una vacuna recombinante MVA-BN-RSV en 20.000 adultos de sesenta o más años de los Estados Unidos y Alemania<sup>214</sup>.

En la fase I/II de un ensayo clínico aleatorio de GSK, controlado y ciego en el que participaron 48 adultos de 18 a 40 años y 1.005 adultos de 60 a 80 años, llevado a cabo entre enero y agosto de 2019, se evaluó una vacuna que contenía la proteína de fusión del VRS A-2 estabilizada en su forma de prefusión (RSVPreF3)<sup>215</sup>. Los voluntarios recibieron dos dosis de vacuna no adyuvada o adyuvada con AS01<sub>E</sub> o AS01<sub>B</sub> y con distintas concentraciones de antígeno o placebo, separadas por dos meses. Respecto a la inmunogenicidad, la vacuna indujo una respuesta de refuerzo de IgG específica y anticuerpos neutralizantes frente a VRS-A y VRS-B, con respuestas más potentes a mayor carga antigénica y después de la primera dosis. La respuesta inmune celular T CD4+ aumentó con la segunda dosis y fue mayor con la presentación adyuvada. Ambas respuestas persistieron hasta el final del periodo de seguimiento a los doce meses. Los efectos adversos soliconsultados fueron en su mayoría leves o moderados y de carácter transitorio, aunque es motivo de especial seguimiento el síndrome de Guillain-Barré<sup>216</sup>. La administración concomitante de la vacuna antigripal tetravalente se toleró bien y sin interferencias con la inmunogenicidad<sup>217</sup>.

La misma farmacéutica, GSK, ha publicado resultados de la fase I/II de un ensayo clínico, aleatorio y controlado con placebo en 501 mujeres no embarazadas que recibieron una dosis de vacuna RSVPreF3 no adyuvada en concentraciones de antígeno entre 30, 60 y 120 microgramos o placebo<sup>218</sup>. A todas las concentraciones la tolerancia fue buena induciendo la vacuna una respuesta inmune rápida y robusta que persistió al menos tres meses. Se observó una mejor respuesta con las dosis de 60 y 120 respecto de la de 30 microgramos. En cuanto a su eficacia se dispone de datos de la fase III del estudio ARESVi-006 con 24.966 participantes de sesenta o más años, con una dosis de vacuna RSVPreF3 OA de 120 microgramos y adyuvada con AS01<sub>E</sub>, en la primera temporada de VRS, mediante un ensayo clínico aleatorio, controlado con placebo, ciego y multicéntrico<sup>219,220</sup>. En los 12.467 que recibieron la vacuna RSVPreF3 OA la eficacia frente a la infección respiratoria aguda, a la de la vía respiratoria inferior y frente a esta última pero grave, todas ellas causadas por VRS, fue del 71,7% (IC 95%: 56,2-82,3), 82,6% (IC 96,95%: 57,9-94,1) y 94,1% (IC 95%: 62,4-99,9), respectivamente. En aquellos voluntarios con patología basal preexistente (alrededor del 39%) la eficacia alcanzó el 94,6% (IC 95%: 65,9-99,9) y el 93,8% (IC 95%: 60,2-99,9) en los de 70 a 79 años. Fue similar para VRS-A y VRS-B tanto para infección de la vía respiratoria inferior como de la infección respiratoria aguda (este último subtipo supuso el 2/3 de todas las infecciones). Los efectos adversos tanto locales como sistémicos fueron superiores en el grupo vacunal, destacando el dolor en el lugar de la inyección (60,9%) y el cansancio (33,6%), respectivamente.

Otra estrategia de inmunización consiste en utilizar un adenovirus 26 no replicante (Ad26) que contenía un transgén de ADN que expresaba la proteína F en conformación de prefusión de una cepa A2 de VRS (Ad26.RSV.preF). Se han publicado datos de la fase I de un ensayo clínico aleatorio, doble ciego y controlado con placebo en 142 participantes de sesenta o más años que recibieron una o dos dosis de vacuna (estas últimas separadas por doce meses) a concentraciones variables de antígeno y que fueron seguidos durante dos años<sup>221</sup>. El 44% de los vacunados reportó efectos adversos, aunque leves-moderados y transitorios. Tras la primera dosis la media geométrica de anticuerpos neutralizantes de RSV-A2 y RSV-B y la frecuencia de células secretoras de interferón-gamma frente al epítipo T aumentó desde la situación basal hasta el día 29. Estas respuestas inmunes se mantuvieron por encima de los niveles basales hasta los dos años, pudiendo mostrar un efecto *booster* tras la administración de una segunda dosis a los doce meses de la primera. La compañía Janssen también ha publicado datos de la fase IIb de la vacuna Ad26.RSV.preF–RSV preF Protein (CYPRESS TRIAL) de la eficacia de una dosis de la vacuna Ad26.RSV.preF en 5.782 adultos de 65 o más años (mediana de 71 años) a lo largo de tres temporadas. En el análisis por protocolo se incluyeron 2.791 y 2.801 individuos de los que recibieron vacuna o placebo, respectivamente. Para las dos primeras temporadas combinadas se diagnosticó infección de la vía respiratoria inferior por VRS en 4 vacunados y en 17 de los que recibieron placebo para una eficacia del 76,1% (IC 95%: 26,9-94,2), y para las tres temporadas la eficacia alcanzó el 78,7% (IC 95%: 57,3-90,4). Para cuadros respiratorios de la vía respiratoria inferior de tres o más síntomas fue del 80% (IC 94,2%: 52,2-92,9), para los de dos o más síntomas llegó al 75% (IC 94,2%: 50,1-88,5), y para dos o más síntomas de infección respiratoria inferior más al menos un síntoma sistémico fue del 69,8% (IC 94,2%: 43,7-84,7). Para estas últimas la eficacia en prevenir la infección respiratoria aguda por VRS llegó al 65,7% (IC 95%: 43,5-79,9)<sup>222,223</sup>. El porcentaje de participantes con efectos adversos locales soliconsultados y con efectos sistémicos fue mayor en el grupo de vacunados (locales: 37,9% frente a 8,4%; y sistémicos: 41,4% frente a 16,4%) respecto del placebo. En marzo 2023 la compañía comunicó que interrumpe el ensayo clínico fase III, EVERGREEN, continuación del CYPRESS<sup>151</sup>.

Por su parte, Moderna ha publicado los resultados de la fase I de un ensayo clínico aleatorio, doble ciego y controlado con placebo de una dosis de una vacuna que utiliza plataforma de ARN mensajero (mRNA-1345), en concentraciones de 50 a 200 microgramos y que codifica la proteína F en su conformación de prefusión en adultos de 18 a 79 años<sup>224</sup>. Recibieron la vacuna o placebo 74 participantes de 18 a 49 años y 202 de 65 a 79 años. La tolerancia fue buena, siendo menos reactogénica en adultos mayores y a altas dosis. Los anticuerpos neutralizantes en los sueros basales experimentaron un efecto *booster* en ambos grupos con un aumento medio al mes de la inyección de 20-22,3 y de 12-16,6 para VRS-A en jóvenes y en adultos, respectivamente, y de 11,7-14,4 y 8,7-12,6 para ambos grupos de edad frente a VRS-B, respectivamente. Los títulos alcanzados decayeron hacia el mes seis para ambas cohortes, pero permanecieron por encima de los niveles basales. En la actualidad la vacuna mRNA-1345 se encuentra en la fase III del estudio ConquerRSV en adultos de sesenta o más años<sup>225</sup> y se dispone de datos provisionales en más de 35.000 personas de 60 o más años que recibieron vacuna o placebo. La eficacia para infección de la vía respiratoria inferior con dos o más síntomas fue del 83,7% (IC 95,88%: 66,0-92,2) y del 82,4% (IC 95,88%: 34,8-95,3) para la que cursaba con tres o más síntomas.

En 618 adultos de 18 a 49 años se ha ensayado en fase I/II una dosis de vacuna bivalente (VRS-A y VRS-B) de Pfizer que incluía concentraciones variables de la proteína F (60, 120 o 240 microgramos) en forma de prefusión con/sin adyuvante Al(OH)<sub>3</sub><sup>226</sup>. En los doce meses de seguimiento la reactogenicidad local y sistémica fue mayor en aquellos vacunados respecto a los que recibieron placebo. Todas las formulaciones de la vacuna indujeron, al mes de la administración, mayores títulos de anticuerpos neutralizantes que los asociados a la protección de niños de alto riesgo con palivizumab. Los incrementos en los títulos de anticuerpos, al mes,

fueron de 10,6-16,9 y de 10,3-19,8 para VRS-A y VRS-B, respectivamente. A los doce meses fueron de 3,9-5,2 y 3,7-5,1, para ambos tipos de virus, respectivamente. Las respuestas inmunes fueron ligeramente superiores en mujeres. En una fase IIa en 70 individuos de 18 a 50 años que recibieron esta vacuna de Pfizer se les provocó, 28 días después de la vacunación, con una inoculación intranasal de una cepa de VRS A Memphis 37b y fueron observados hasta doce días. La eficacia vacunal frente a infección sintomática confirmada por PCR fue del 86,7% (54-97) con carga vírica nasal de 0,0 en vacunados y de 96,7 en los que recibieron placebo. La media geométrica de los títulos de anticuerpos neutralizantes séricos a los 28 días fue de 20,5 y 1,1 para los vacunados y para el grupo placebo, respectivamente. La reactogenicidad local fue superior en vacunados, aunque no se registraron efectos adversos graves<sup>227</sup>. En una fase IIb en mujeres de 18 a 49 años se administró la vacuna RSVpreF concomitantemente con Tdap con buena respuesta inmune y buen perfil de seguridad<sup>228</sup>, al igual que ocurrió en la fase I/II en adultos de 18 a 85 años que recibieron simultáneamente la vacuna RSVpreF y una antigripal tetravalente inactivada<sup>229</sup>.

Se dispone de datos preliminares, a julio 2022, de la fase III de esta vacuna RSVpreF (RENOIR study) en 34.284 adultos sanos de sesenta o más años que recibieron vacuna (120 microgramos: 60 microgramos de cada subgrupo A y B) o placebo<sup>230</sup>. La vacuna se toleró bien con efectos adversos locales (superiores en vacunados) y sistémicos (frecuencia similar en vacunados y placebo) leves-moderados y de corta duración. Tras una vigilancia media de siete meses la eficacia frente a las infecciones respiratorias de vías inferiores con  $\geq 2$  o  $\geq 3$  síntomas fue del 66,7% (IC 96,66%: 28,8-85,8) y del 85,7% (IC 96,66%: 32,0-98,7), respectivamente. Frente a la infección respiratoria aguda asociada a VRS fue del 62,1% (IC 95%: 37,1-77,9). La eficacia alcanzada fue similar según los estratos de edad analizados, según las condiciones médicas de base y frente a ambos tipos de virus. También es objeto de especial seguimiento el síndrome de Guillain Barré y el de Miller-Fisher<sup>231,232</sup>.

## Anexo 4: Medidas propuestas para el seguimiento del impacto de la utilización de la inmunización pasiva

Es recomendable realizar un seguimiento del impacto directo de las mismas en la reducción de la enfermedad asociada a la infección por VRS en la población diana, comparando sujetos inmunizados y no inmunizados, así como con cohortes históricas previas, y continuar actualizando los análisis de eficiencia.

A continuación, se proponen algunos estudios para evaluar el impacto a corto plazo en la población infantil íntimamente relacionados con los casos de infección por VRS:

- Casos de bronquiolitis por VRS atendidas en atención primaria y urgencias.
- Casos de bronquiolitis por VRS que precisan ingreso en planta de hospitalización.
- Casos de bronquiolitis por VRS que precisan ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
- Fallecimientos por infección por VRS.
- Impacto en la población de mayor riesgo.

Propuestas de medidas para analizar el impacto en variables generales:

- Episodios de sibilancias recurrentes o crisis asmáticas en los primeros 5 años de vida.
- Casos de otitis media aguda por cualquier causa.
- Casos de neumonía adquirida en la comunidad por cualquier causa.
- Consumo de antibióticos.
- Ingresos hospitalarios por cualquier causa.
- Fallecimientos por cualquier causa.
- Episodios de muerte súbita.

Se recomienda la realización de subanálisis de la población diana, por ejemplo:

- Nacidos a término y con prematuridad.
- Con patologías de base (incluyendo subestudios en menores con cardiopatías congénitas cianosantes o displasia broncopulmonar) y previamente sanos.
- Menores de 6 meses y de 6 a 12 meses.

Además, se deben vigilar los posibles efectos indirectos que pudieran producirse en relación con el VRS como, por ejemplo, posible retraso en la adquisición de la infección por VRS a mayor edad o la posible aparición y expansión de variantes de escape inmunitario de VRS.

## Anexo 5: Aspectos prácticos de uso de nirsevimab para personal sanitario<sup>19,233,234</sup>

### Seguridad y precauciones previas a inmunizar

Al igual que ocurre con las vacunas, se debe asegurar un protocolo de actuación, así como medicación y entrenamiento del personal sanitario para atender una posible reacción adversa inmediata, como una reacción anafiláctica.

**Valoración previa a la administración del anticuerpo monoclonal:** antes del inicio de la sesión de inmunización se debe revisar las **7C**:

<b>1C</b>	1Paciente correcto	Comprobar nombre, apellidos y fecha de nacimiento si se corresponde con los datos de su historia del lactante
<b>2C</b>	Edad correcta	Comprobar que tiene la edad adecuada para el anticuerpo monoclonal a administrar.
<b>3C</b>	Fármaco correcto	Comprobar que la vacuna a administrar es la que le corresponde según el motivo de vacunación y está en perfectas condiciones
<b>4C</b>	Dosis correcta	Comprobar que la dosis a administrar es la que le corresponde según su historia de inmunización
<b>5C</b>	Vía de administración correcta:	Comprobar que utilizamos la vía de administración que corresponde a ese fármaco, vía intramuscular (IM).
<b>6C</b>	Condiciones correctas	Comprobar que el fármaco se encuentra en perfectas condiciones para su administración y su almacenamiento. Jeringa precargada con solución transparente a opalescente, incolora a amarilla.
<b>7C</b>	Registro correcto	Comprobar que el registro en su cartilla vacunal y en la historia clínica es el adecuado, antes y después del acto de administración del fármaco.

### Acto de administración del fármaco

1. **Identificar correctamente al menor que viene a administrarse el fármaco:** comprobar su historia de inmunizaciones y confirmar que coincide con la que presenta en la cartilla, carné de vacunación o documento de salud infantil. Completar la información que sea necesaria.
2. **Evaluar el grado de comprensión de los padres y/o madres o tutores** que acude a administrarse el fármaco para adaptar el modo de transmisión de la información.
3. Es importante generar un clima agradable que transmita seguridad y confianza durante el proceso de inmunización. Aliviar el dolor y el estrés asociado a las inmunizaciones debe ser parte obligada de la práctica vacunal cotidiana. Se recomienda medidas como el amamantamiento en lactantes o uso de soluciones azucaradas como sacarosa si no es posible la lactancia materna.
4. Comprobar su situación vacunal en relación con el calendario vigente para identificar vacunas e inmunizaciones que tenga administradas y detectar si necesita vacunas o

dosis adicionales. Se debe revisar el documento vacunal que aporte (cartilla infantil, tarjeta vacunal, documento salud infantil) y contrastarlo con los datos que figuren en la historia de inmunizaciones del centro.

5. Informar a los padres y/o madres o tutores, sobre las características del fármaco que se administra, la enfermedad que previene y sobre los posibles efectos adversos, así como su manejo en el caso de que aparezcan, asegurándose de que entienden la información proporcionada. Explicar la posición correcta de administración. Se debe tener en cuenta la comodidad, seguridad, edad y grado de actividad del menor, así como el lugar de administración para su colocación.
6. Detectar contraindicaciones o situaciones especiales, realizar una anamnesis para detectar situaciones de riesgo.
7. Comprobar las condiciones del anticuerpo monoclonal: cadena de frío, caducidad, condiciones de almacenamiento y aspecto.
8. Nirsevimab se presenta en jeringa precargada de 0,5 ml (50 mg) y 1 ml (100 mg). La dosis recomendada es una dosis única de 50 mg administrados vía intramuscular para lactantes con peso corporal <5 kg y una dosis única de 100 mg administrados vía intramuscular para lactantes con peso corporal  $\geq$ 5 kg.
9. Revise las etiquetas del envase y de la jeringa precargada (comprobando que presenta aguja de bioseguridad) para asegurarse de que ha seleccionado la presentación correcta de 50 mg o 100 mg según sea necesario. La presentación con jeringa precargada con varilla de émbolo morado corresponde a la presentación de 50mg/0,5ml y la jeringa precargada con varilla de émbolo azul claro corresponde a la presentación de 100mg/1 ml.
10. Higiene de manos con agua y jabón o solución hidroalcohólica, colocarse los guantes en los casos en que sean necesarios.
11. Elegir una zona de piel intacta y sin lesiones.
12. En los menores de 1 año, se administra por vía intramuscular, preferiblemente en la cara anterolateral externa del muslo (músculo vasto externo o lateral) (zona externa del tercio medio del muslo).
13. En los lactantes entre 1-2 años (dependiendo de la masa muscular) el lugar de inyección recomendado es también la cara anterolateral externa del muslo, el deltoides podría ser una alternativa. Esto solo aplica a los pacientes de los grupos de riesgo de enfermedad grave por VRS a los cuales se les administrará nirsevimab antes de cada temporada de VRS hasta cumplir los dos años de edad
14. Limpieza con gasa o algodón empapada con agua destilada o suero fisiológico y dejar secar.
15. No se considera necesario hacer un aspirado previo a la inyección.
16. Al terminar la inyección, retirar rápidamente la aguja y presionar ligeramente la zona de la punción con un algodón. No se debe realizar masaje sobre la zona.
17. Para la administración intramuscular se debe introducir la aguja en un ángulo de 90° respecto a la piel.
18. Adecuar el tamaño de la longitud de la aguja en caso necesario.
19. Se recomiendan dos tipos de técnicas:

- Técnica del aplanado: consiste en aplanar la piel y el tejido celular subcutáneo en el lugar de la inyección mediante un movimiento de separación entre pulgar e índice, al tiempo que se presiona sobre la masa muscular. Es la técnica recomendada por la OMS.
- Técnica del pellizco: consiste en coger el músculo entre los dedos índice y pulgar de la mano libre.

### Pasos de administración

1	Sosteniendo el bloqueo Luer en una mano (evite sostener la varilla del émbolo o el cuerpo de la jeringa), desenrosque la cápsula de cierre de la jeringa girándola con la otra mano en sentido contrario a las agujas del reloj.
2	Coloque una aguja de bloqueo Luer a la jeringa precargada girando suavemente la aguja en el sentido de las agujas del reloj sobre la jeringa precargada hasta que se note una ligera resistencia.
3	Sostenga el cuerpo de la jeringa con una mano y tire con cuidado del capuchón de la aguja directamente con la otra mano. No sostenga la varilla del émbolo mientras retira la cubierta de la aguja o el tapón de goma podría moverse. No toque la aguja ni deje que toque ninguna superficie. No vuelva a tapar la aguja ni la desprenda de la jeringa.
4	Administre todo el contenido de la jeringa precargada.

### Registro correcto

Los datos básicos que deben estar presentes en el registro de inmunización son:

- Fecha de administración del fármaco.
- Tipo de fármaco: el nombre comercial y laboratorio del medicamento administrado deben estar claramente registrados.
- Dosis que se administra.
- Lote del fármaco.
- Motivo de inmunización.
- Profesional sanitario (quién administra el fármaco).

### Efectos adversos:

Los efectos adversos más frecuentes de nirsevimab (que pueden afectar hasta a 1 de cada 100) son erupción cutánea que se produce en los 14 días siguientes a la inyección y fiebre y reacción en el lugar de la inyección, que se producen en los 7 días siguientes a la inyección<sup>19</sup>. Cualquier sospecha de reacción adversa deberá notificarse al Sistema Español de farmacovigilancia: <https://www.notificaRAM.es> o por otro medio puesto a disposición por las Comunidades Autónomas.

### Precauciones especiales de administración

Al igual que con otras inyecciones intramusculares, se deben administrar con precaución en lactantes con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación.

Nirsevimab, tal y como se indica en su ficha técnica, se puede administrar concomitantemente con vacunas infantiles. No se debe mezclar con ninguna vacuna en la misma jeringa o vial. Cuando se administra concomitantemente con vacunas inyectables, se debe administrar con jeringas separadas y en diferentes lugares de inyección del lactante, dejando 2,5cm si se administra en el mismo muslo.



## 11. Bibliografía

1. Graham BS. The journey to RSV vaccines - heralding an era of structure-based design. *N Engl J Med*. 2023;388(7):579-81.
2. Mazur NI, Löwensteyn YN, Willemsen JE, et al. Global respiratory syncytial virus–related infant community deaths. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021;73(Suppl 3):S229-37.
3. Young M, Smitherman L. Socioeconomic impact of RSV hospitalization. *Infect Dis Ther*. 2021;10(Suppl 1):35-45.
4. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol*. 1969;89(4):422-34.
5. Chin J, Magoffin RL, Shearer LA, et al. Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and a trivalent parainfluenza virus vaccine in a pediatric population. *Am J Epidemiol*. 1969;89(4):449-63.
6. 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.
7. U.S. Food and Drug Administration (FDA). United States Prescribing Information (USPI) Synagis® (palivizumab). [consultado 24 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/103770s5185lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103770s5185lbl.pdf)
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Synagis® (palivizumab). [consultado 21 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/199117004/FT\\_199117004.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/199117004/FT_199117004.pdf)
9. Modjarrad K, Giersing B, Kaslow DC, et al. WHO consultation on respiratory syncytial virus vaccine development report from a World Health Organization meeting held on 23-24 March 2015. *Vaccine*. 2016;34(2):190-7.
10. World Health Organization (WHO). Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, April 2016: conclusions and recommendations. WHO Reference Number: WER9121 *Weekly Epidemiological Record*, 91(21):266-284.
11. World Health Organization (WHO). RSV Vaccine Research and Development Technology Roadmap. Priority activities for development, testing, licensure and global use of RSV vaccines, with a specific focus on the medical need for young children in low- and middle-income countries. Geneva: WHO Reference number: WHO/IVB/17.12. 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; 2017.
12. World Health Organization (WHO). WHO preferred product characteristics of monoclonal antibodies for passive immunization against Respiratory Syncytial Virus (RSV) disease. Geneva: WHO. Licence: CC BY-NCSA 3.0 IGO; 2021 [consultado 10 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240021853>
13. World Health Organization (WHO). WHO Preferred Product Characteristics for Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccines. Geneva: WHO Reference Number: WHO/IVB/17.11. 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; [consultado 16 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-IVB-17.11>

14. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on the quality, safety and efficacy of respiratory syncytial virus vaccines, Annex 2, Technical Report Series; no 1024 No 1024. [consultado 9 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/respiratory-syncytial-virus-vaccines-annex-2-trs-no-1024>
15. World Health Organization (WHO). Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, October 2022: conclusions and recommendations. WHO reference number: WER 98 Weekly Epidemiological Record, 98 (1):1-18.
16. World Health Organization (WHO). Respiratory Syncytial Virus Surveillance. [consultado 15 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/global-respiratory-syncytial-virus-surveillance>
17. Williams T, Shang M, Motta F, et al. Progress and future directions of WHO respiratory syncytial virus surveillance. Report from the WHO meeting in November 2022. Weekly Epid Rep 2023 (15); 98: 159-166. [consultado 14 de abril de 2023]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/366858/WER9815-eng-fre.pdf>
18. Mazur NI, Terstappen J, Baral R, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. Lancet Infect Dis. 2023;23(1):e2-21.
19. European Medicines Agency (EMA). Product Information Beyfortus® (nirsevimab). [consultado 15 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_es.pdf)
20. 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. 2011.
21. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme: JCVI advice - Independent report - 7 June 2023. [consultado 4 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023>
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC Recommends RSV Vaccine For Older Adults - Media Statement. [consultado 4 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/media/releases/2023/s0629-rsv.html>
23. Fields BN, Knipe DM, Howley P. Fields Virology. 6.ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Ramaekers K, Rector A, Cuypers L, et al. Towards a unified classification for human respiratory syncytial virus genotypes. Virus Evol. 2020;6(2):veaa052.

28. 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.
29. Binns E, Tuckerman J, Licciardi PV, et al. Respiratory syncytial virus, recurrent wheeze and asthma: A narrative review of pathophysiology, prevention and future directions. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(10):1741-6.
30. Raita Y, Pérez-Losada M, Freishtat RJ, et al. Integrated omics endotyping of infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis and risk of childhood asthma. *Nat Commun*. 2021;12(1):3601.
31. Heinonen S, Velazquez VM, Ye F, et al. Immune profiles provide insights into respiratory syncytial virus disease severity in young children. *Sci Transl Med*. 2020;12(540):eaaw0268.
32. Taveras J, Garcia-Maurino C, Moore-Clingenpeel M, et al. Type III interferons, viral loads, age, and disease severity in young children with respiratory syncytial virus infection. *J Infect Dis*. 2022;227(1):61-70.
33. Hijano DR, Vu LD, Kauvar LM, et al. Role of Type I Interferon (IFN) in the Respiratory Syncytial Virus (RSV) immune response and disease severity. *Front Immunol*. 2019;10:566.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Vila J, Lera E, Peremiquel-Trillas P, et al. Management of hospitalized respiratory syncytial virus bronchiolitis in the pediatric ward in Spain: assessing the impact of a new clinical practice protocol. *Pediatr Drugs*. 2022;24(1):63-71.
38. Ghirardo S, Cozzi G, Tonin G, et al, Cutrera R. Increased use of high-flow nasal cannulas after the pandemic in bronchiolitis: a more severe disease or a changed physician's attitude? *Eur J Pediatr*. 2022;181(11):3931-6.
39. Calvo C, Pozo F, García-García ML, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr*. 2010;99(6):883-7.
40. Sánchez-Luna M, Elola FJ, Fernandez-Perez C, et al. Trends in respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalizations in children less than 1 year: 2004-2012. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(4):693-8.
41. Li Y, Johnson EK, Shi T, et al. National burden estimates of hospitalisations for acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2019 among 58 countries: a modelling study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(2):175-85.
42. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9725):1545-55.

43. McConnochie KM. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child* 1960. 1983;137(1):11-3.
44. Silver AH, Nazif JM. Bronchiolitis. *Pediatr Rev*. 2019;40(11):568-76.
45. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1474-1502.
46. García-García ML, Calvo C, Falcón A, et al. Role of emerging respiratory viruses in children with severe acute wheezing. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(6):585-91.
47. Tenero L, Piazza M, Piacentini G. Recurrent wheezing in children. *Transl Pediatr*. 2016;5(1):31-6.
48. Juvén T, Mertsola J, Waris M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(4):293-8.
49. García-García ML, Calvo C, Pozo F, et al. Spectrum of respiratory viruses in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(8):808-13.
50. Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med*. 2016;374(1):62-72.
51. Rostad CA. Respiratory syncytial virus: spectrum of clinical manifestations and complications in children. *Pediatr Ann*. 2019;48(9):e349-53.
52. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(2):137-41.
53. Ruotsalainen M, Piippo-Savolainen E, Hyvärinen MK, et al. Respiratory morbidity in adulthood after respiratory syncytial virus hospitalization in infancy. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(9):872-4.
54. Jartti T, Korppi M. Rhinovirus-induced bronchiolitis and asthma development. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(4):350-5.
55. García-García ML, Calvo C, Casas I, et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(5):458-64.
56. Thomsen SF, van der Sluis S, Stensballe LG, et al. Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma: a registry-based twin study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(12):1091-7.
57. Janssen R, Bont L, Siezen CLE, et al. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes. *J Infect Dis*. 2007;196(6):826-34.
58. Moreno-Galdó A, Pérez-Yarza EG, Ramilo O, et al. Recurrent wheezing during the first 3 years of life in a birth cohort of moderate-to-late preterm infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(2):124-32.
59. Scheltema NM, Nibbelke EE, Pouw J, et al. Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(4):257-64.
60. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368(19):1791-9.
61. O'Brien KL, Chandran A, Weatherholtz R, et al. Efficacy of motavizumab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in healthy Native American infants: a

- phase 3 randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(12):1398-408.
62. Billard MN, Bont LJ. The link between respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood. *Lancet Lond Engl.* 2023;doi: 10.1016/S0140-6736(23)00672-4. Epub ahead of print.
  63. Rosas-Salazar C, Chirkova T, Gebretsadik T, Chappell JD, Peebles RS, Dupont WD, et al. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2023;doi: 10.1016/S0140-6736(23)00811-5. Epub ahead of print.
  64. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. *J Pediatr.* 2018;197:300-8.
  65. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. RSV Policy Statement - updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2014;134(6):1221.
  66. Norlander AE, Peebles RS. Innate type 2 responses to respiratory syncytial virus infection. *Viruses.* 2020;12(5):521.
  67. Nicholson EG, Piedra PA. Premature infants with Respiratory Syncytial Virus (RSV): the need for both maternal and pediatric RSV prevention strategies. *J Infect Dis.* 2020;222(7):1070-2.
  68. Joffe S, Escobar GJ, Black SB, Armstrong MA, Lieu TA. Rehospitalization for respiratory syncytial virus among premature infants. *Pediatrics.* 1999;104(4):894-9.
  69. Beckhaus AA, Castro-Rodriguez JA. Down syndrome and the risk of severe RSV infection: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2018;142(3):e20180225.
  70. 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.
  71. Nam HH, Ison MG. Respiratory syncytial virus infection in adults. *BMJ.* 2019;366:l5021.
  72. Colosia A, Costello J, McQuarrie K, et al. Systematic literature review of the signs and symptoms of respiratory syncytial virus. *Influenza Other Respir Viruses.* 2023;17(2):e13100.
  73. Jiménez-Jorge S, Delgado-Sanz C, de Mateo S, et al. Vigilancia del virus respiratorio sincitial en el marco del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España, 2006-2014. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 2016;34(2):117-20.
  74. Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, et al. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic-United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *Am J Transpl.* 2020;20(12):3681-5.
  75. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Metodología en SiVIRA, 2022-23. Sistemas y fuentes de información. [consultado 8 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/Protocolos/Metodolog%C3%ADa%20SiVIRA,sistemas%20y%20fuentes%20de%20informaci%C3%B3n.pdf>
  76. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Informes semanales de vigilancia centinela de IRAs y de IRAG: Gripe, Covid-19 y otros virus respiratorios (2020-2023). [consultado 24 de marzo de 2023]. Disponible en:

<https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/VIGILANCIA-CENTINELA-DE-INFECCION-RESPIRATORIA-AGUDA.aspx>

77. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Informe anual SiVIRA de Vigilancia de gripe, COVID-19 y VRS. Temporada 2021-22. [consultado 24 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Informes\\_Anuales\\_Vigilancia\\_IRAs.aspx](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Informes_Anuales_Vigilancia_IRAs.aspx)
78. Li Y, Wang X, Blau DM, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10340):2047-64.
79. Zheng Z, Warren JL, Shapiro ED, et al. Estimated incidence of respiratory hospitalizations attributable to RSV infections across age and socioeconomic groups. *Pneumonia Nathan*. 2022;14(1):6.
80. Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med*. 2022;S2213-2600(22)00414-3.
81. Langley JM, Bianco V, Domachowske JB, et al. Incidence of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections during the first 2 years of life: a prospective study across diverse global settings. *J Infect Dis*. 2022;226(3):374-85.
82. Johannesen CK, van Wijhe M, Tong S, et al. Age-Specific estimates of respiratory syncytial virus-associated hospitalizations in 6 European countries: a time series analysis. *J Infect Dis*. 2022;226(Suppl 1):S29-37.
83. Riccio MD, Spreeuwenberg P, Osei-Yeboah R, et al. Defining the Burden of Disease of RSV in Europe: estimates of RSV-associated hospitalisations in children under 5 years of age. A systematic review and modelling study. *MedRxiv Preprint 2023*. Doi: 10.1101/2023.02.10.23285756. [consultado 7 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.02.10.23285756v1>
84. van Wijhe M, Johannesen CK, Simonsen L, et al. A retrospective cohort study on infant respiratory tract infection hospitalizations and recurrent wheeze and asthma risk: impact of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*. 2022;226(Suppl 1):S55-62.
85. Ozeki S, Oshiro M, Fukumi D, et al. Change over time in seasonality and severity of children hospitalized with respiratory syncytial virus infection in Japan. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(8):614-9.
86. Staadegaard L, Caini S, Wangchuk S, et al. Defining the seasonality of respiratory syncytial virus around the world: National and subnational surveillance data from 12 countries. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;15(6):732-41.
87. Baker RE, Park SW, Yang W, et al. The impact of COVID-19 nonpharmaceutical interventions on the future dynamics of endemic infections. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(48):30547-53.
88. Eden JS, Sikazwe C, Xie R, et al. Off-season RSV epidemics in Australia after easing of COVID-19 restrictions. *Nat Commun*. 2022;13(1):2884.
89. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Intensified circulation of respiratory syncytial virus (RSV) and associated hospital burden in the EU/EEA. 12 December 2022. Stockholm (Sweden). [consultado 20 febrero 2023]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-20221128-473.pdf>

90. Nygaard U, Hartling UB, Nielsen J, et al. Hospital admissions and need for mechanical ventilation in children with respiratory syncytial virus before and during the COVID-19 pandemic: a Danish nationwide cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(3):171-9.
91. Hernández-Rivas L, Pedraz T, Calvo C, et al. Respiratory Syncytial Virus outbreak during the COVID-19 pandemic. How has it changed? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2021;
92. Hamid S, Winn A, Parikh R, et al. Seasonality of Respiratory Syncytial Virus — United States, 2017–2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023 [consultado 14 de abril de 2023];72:355-61. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7214a1.htm>
93. Rybak A, Levy C, Angoulvant F, et al. Association of nonpharmaceutical interventions during the COVID-19 pandemic with invasive pneumococcal disease, pneumococcal carriage, and respiratory viral infections among children in France. *JAMA Netw Open*. 2022;5(6):e2218959.
94. Dagan R, van der Beek BA, Ben-Shimol S, et al. The COVID-19 pandemic as an opportunity for unravelling the causative association between respiratory viruses and pneumococcus-associated disease in young children: a prospective study. *EBioMedicine*. 2023;90:104493.
95. Cebey-López M, Pardo-Seco J, Gómez-Carballa A, et al. Bacteremia in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *PLoS ONE*. 2016;11(2):e0146599.
96. Greenfield BW, Lowery BM, Starke HE, et al. Frequency of serious bacterial infections in young infants with and without viral respiratory infections. *Am J Emerg Med*. 2021;50:744-7.
97. Bonadio W, Huang F, Nateson S, et al. Meta-analysis to determine risk for serious bacterial infection in febrile outpatient neonates with RSV infection. *Pediatr Emerg Care*. 2016;32(5):286-9.
98. de Gier B, Vlamincx BJM, Woudt SHS, et al. Associations between common respiratory viruses and invasive group A streptococcal infection: A time-series analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2019;13(5):453-8.
99. Tuite AR, Kinlin LM, Kuster SP, et al. Respiratory virus infection and risk of invasive meningococcal disease in central Ontario, Canada. *PloS One*. 2010;5(11):e15493.
100. Ben-Shimol S, Ramilo O, Leber AL, et al. A hypothesis-generating prospective longitudinal study to assess the relative contribution of common respiratory viruses to severe lower respiratory infections in young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2023;42(5):396.
101. Piret J, Boivin G. Viral Interference between Respiratory Viruses. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(2):273-81.
102. Price OH, Sullivan SG, Sutterby C, et al. Using routine testing data to understand circulation patterns of influenza A, respiratory syncytial virus and other respiratory viruses in Victoria, Australia. *Epidemiol Infect*. 2019;147:e221.
103. Gröndahl B, Ankermann T, von Bismarck P. The 2009 pandemic influenza A(H1N1) coincides with changes in the epidemiology of other viral pathogens causing acute respiratory tract infections in children. *Infection*. 2014;42(2):303-8.
104. Greer RM, McErlean P, Arden KE, et al. Do rhinoviruses reduce the probability of viral co-detection during acute respiratory tract infections? *J Clin Virol*. 2009;45(1):10-5.

105. Karppinen S, Toivonen L, Schuez-Havupalo L, et al. Interference between respiratory syncytial virus and rhinovirus in respiratory tract infections in children. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(2):208.e1-208.e6.
106. Graham BS. Vaccine development for respiratory syncytial virus. *Curr Opin Virol.* 2017;23:107-12.
107. Domachowske JB, Khan AA, Esser MT, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of MEDI8897, an extended half-life single-dose respiratory syncytial virus prefusion F-targeting monoclonal antibody administered as a single dose to healthy preterm infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(9):886-92.
108. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med.* 2020;383(5):415-25.
109. Keam SJ. Nirsevimab: first approval. *Drugs.* 2023;83(2):181-7.
110. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med.* 2022;386(9):837-46.
111. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm infants. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1533-4.
112. European Medicines Agency (EMA). Beyfortus® (nirsevimab) - European Public Assessment Report (EPAR). Procedure No. EMEA/H/C/005304/0000. [consultado 30 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beyfortus-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beyfortus-epar-public-assessment-report_en.pdf)
113. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, et al. Safety of nirsevimab for RSV in infants with heart or lung disease or prematurity. *N Engl J Med.* 2022;386(9):892-4.
114. Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health.* 2023;7(3):180-9.
115. U.S. National Library of Medicine. Study of a single intramuscular dose of nirsevimab in the prevention of hospitalizations due to Respiratory Syncytial Virus (RSV) infection in healthy term and preterm infants during the first year of life (VAS00006). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT05437510. [consultado 30 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05437510>
116. Drysdale S, et al. Efficacy of nirsevimab against RSV lower respiratory tract infection hospitalization in infants: preliminary data from the HARMONIE phase 3b trial. Presented at 41st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), 8-12 May 2023; Lisbon. Portugal (pendiente publicación).
117. Sanofi. Comunicado de Prensa. Resultados estudio fase 3b HARMONIE presentados en la reunión Anual de la ESPID. Mayo 2023. [consultado 17 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://www.sanofi.es/dam/jcr:b1c79cfa-2394-4b1c-bc11-4752f20db114/ESPID%202023\\_HARMONIE%20press%20release\\_castellano\\_DEF\\_120523.pdf](https://www.sanofi.es/dam/jcr:b1c79cfa-2394-4b1c-bc11-4752f20db114/ESPID%202023_HARMONIE%20press%20release_castellano_DEF_120523.pdf)
118. U.S. National Library of Medicine. Evaluate the safety and tolerability, for nirsevimab in immunocompromised children (MUSIC). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT04484935.



- [consultado 30 de marzo de 2023]. Disponible en:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04484935>
119. U.S. National Library of Medicine. Evaluate the safety and efficacy of nirsevimab in healthy preterm and term infants in China (CHIMES). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05110261. [consultado 30 de marzo de 2023]. Disponible en:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05110261>
  120. Ministerio de Sanidad. Buscador de Información sobre la situación de Financiación de los Medicamentos en el SNS (BIFIMED). Profesionales de la Salud. [consultado 6 de marzo de 2023]. Disponible en:  
<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=buscarMedicamentos>
  121. Sánchez-Luna M, Manzoni P, Paes B, et al. Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatr Respir Rev.* 2020;33:35-44.
  122. Esposito S, Abu-Raya B, Bonanni P, et al. Coadministration of anti-viral monoclonal antibodies with routine pediatric vaccines and implications for nirsevimab use: a white paper. *Front Immunol.* 2021;12:708939.
  123. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics.* 1998;102(3):531-7.
  124. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr.* 2003;143(4):532-40.
  125. Gonzales T, Bergamasco A, Cristarella T, et al. Effectiveness and safety of palivizumab for the prevention of serious lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: a systematic review. *Am J Perinatol.* 2023;doi: 10.1055/a-1990-2633. Epub ahead of print.
  126. Carbonell-Estrany X, Simões EAF, Dagan R, et al. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial. *Pediatrics.* 2010;125(1):e35-51.
  127. Feltes TF, Sondheimer HM, Tulloh RMR, et al. A randomized controlled trial of motavizumab versus palivizumab for the prophylaxis of serious respiratory syncytial virus disease in children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatr Res.* 2011;70(2):186-91.
  128. van Erp EA, Luytjes W, Ferwerda, et al PB. Fc-mediated antibody effector functions during respiratory syncytial virus infection and disease. *Front Immunol.* 2019;10:548.
  129. Rodriguez-Fernandez R, Mejias A, Ramilo O. Monoclonal Antibodies for prevention of respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(5S):S35-9.
  130. Maas B, Railkar R, Cao X, et al. Pharmacokinetics, serum-neutralizing activity, and efficacy against RSV MALRI from a phase 1b/2a infant study of clesrovimab (MK-1654), an RSV-neutralizing monoclonal antibody. Presented at the 7th ReSVINET Conference;22 February 2023; Lisbon (Portugal) [consultado 9 de marzo 2023]. Disponible en: <https://resvinet.org/conferences-rsvvw23/>
  131. U.S. National Library of Medicine. Efficacy and safety of clesrovimab (MK-1654) in Infants (MK-1654-004). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04767373. [consultado 31 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04767373>

132. U.S. National Library of Medicine. Clesrovimab (MK-1654) in infants and children at increased risk for severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) disease (MK-1654-007). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04938830. [consultado 31 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04938830>
133. Program for Appropriate Technology in Health (PATH). Nonprofit organization. RSV Vaccine and mAb Snapshot. [consultado 31 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.path.org/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/>
134. Melero JA, Mas V, McLellan JS. Structural, antigenic and immunogenic features of respiratory syncytial virus glycoproteins relevant for vaccine development. *Vaccine*. 2017;35(3):461-8.
135. Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, et al. Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy and effects in infants. *N Engl J Med*. 2020;383(5):426-39.
136. U.S. National Library of Medicine. A study to determine the safety and efficacy of the RSV F vaccine to protect infants via maternal immunization. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02624947. [consultado 30 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02624947?view=results>
137. Lewnard JA, Fries LF, Cho I, et al. Prevention of antimicrobial prescribing among infants following maternal vaccination against respiratory syncytial virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(12):e2112410119.
138. Simões EAF, Center KJ, Tita ATN, et al. Prefusion F protein-based respiratory syncytial virus immunization in pregnancy. *N Engl J Med*. 2022;386(17):1615-26.
139. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1451-64.
140. American Academy of Pediatrics (AAP). Press Release - FDA advisers support RSV vaccine for pregnant women. [consultado 19 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://publications.aap.org/aapnews/news/24531/FDA-advisers-support-RSV-vaccine-for-pregnant>
141. European Medicines Agency (EMA). Press release. First RSV vaccine to protect infants up to 6 months of age and older adults. [consultado 24 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-rsv-vaccine-protect-infants-6-months-age-older-adults>
142. Boytchev H. Maternal RSV vaccine: Further analysis is urged on preterm births. *BMJ*. 2023;381:p1021.
143. Pfizer. U.S. FDA Accepts Biologics License Application for Pfizer's Respiratory Syncytial Virus Maternal Vaccine Candidate for Priority Review - Press release. [consultado 5 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/us-fda-accepts-biologics-license-application-pfizers>
144. Bebia Z, Reyes O, Jeanfreau R, et al. Safety and immunogenicity of an investigational respiratory syncytial virus vaccine (RSVPreF3) in mothers and their infants: a phase 2 randomized trial. *J Infect Dis*. 2023;doi:10.1093/infdis/jiad024. Epub ahead of print.
145. U.S. National Library of Medicine. A Phase III double-blind study to assess safety and efficacy of an RSV maternal unadjuvanted vaccine, in pregnant women and infants born to vaccinated mothers (GRACE). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04605159. [consultado 1 de abril de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04605159>

146. Robinson E, Smyth RL. Preventing respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants. *BMJ*. 2023;381:p1023.
147. Polack FP, Alvarez-Paggi D, Libster R, et al. Fatal enhanced respiratory syncytial virus disease in toddlers. *Sci Transl Med*. 2021;13(616):eabj7843.
148. Díez-Domingo J, Sáez-Llorens X, Rodríguez-Weber MA, et al. Safety and immunogenicity of a ChAd155-vectored RSV vaccine (ChAd155-RSV) in healthy RSV-seropositive children 12-23 months of age. *J Infect Dis*. 2022;doi: 10.1093/infdis/jiac481. Epub ahead of print.
149. Cunningham CK, Karron RA, Muresan P, et al. Evaluation of recombinant live-attenuated Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccines RSV/ $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/11314L and RSV/276 in RSV-seronegative children. *J Infect Dis*. 2022;226(12):2069-78.
150. Lieberman J, Sulovski J, Cheng X, et al. Safety and immunogenicity of a live, attenuated RSV vaccine in RSV-naïve children 6 to 36 months of age. Presented at the 7th ReSVINET Conference; 22 February 2023; Lisbon (Portugal) [consultado 9 de marzo 2023]. Disponible en: <https://resvinet.org/conferences-rsvvw23/>
151. Johnson & Johnson. Janssen provides portfolio update - phase 3 EVERGREEN study. [consultado 12 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.jnj.com/janssen-provides-portfolio-update>
152. U.S. Food and Drug Administration (FDA). News Release FDA Approves First Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine. Arexvy Approved for Individuals 60 Years of Age and Older. 3 May 2023. [consultado 17 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-respiratory-syncytial-virus-rsv-vaccine>
153. European Medicines Agency (EMA). Product Information Arexvy. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arexvy-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arexvy-epar-product-information_es.pdf)
154. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Autorización de comercialización de Abrysvo. [consultado 4 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/abrysvo>
155. Garegnani L, Styrmisdóttir L, Roson Rodriguez P, et al. Palivizumab for preventing severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11(11):CD013757.
156. Wilkins D, Yuan Y, Chang Y, et al. Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of the natural immune response to RSV infection in infants. *Nat Med*. mayo de 2023;29(5):1172-9.
157. Simões EAF, Forleo-Neto E, Geba GP, et al. Suptavumab for the prevention of medically attended respiratory syncytial virus infection in preterm infants. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4400-8.
158. Drysdale SB, Barr RS, Rollier CS, et al. Priorities for developing respiratory syncytial virus vaccines in different target populations. *Sci Transl Med*. 2020;12(535):eaax2466.
159. Zhao X, Chen FP, Megaw AG, et al. Variable resistance to palivizumab in cotton rats by respiratory syncytial virus mutants. *J Infect Dis*. 2004;190(11):1941-6.
160. Zhao X, Chen FP, Sullender WM. Respiratory syncytial virus escape mutant derived in vitro resists palivizumab prophylaxis in cotton rats. *Virology*. 2004;318(2):608-12.
161. Zhao X, Sullender WM. In vivo selection of respiratory syncytial viruses resistant to palivizumab. *J Virol*. 2005;79(7):3962-8.

162. Zhu Q, McAuliffe JM, Patel NK, et al. Analysis of respiratory syncytial virus preclinical and clinical variants resistant to neutralization by monoclonal antibodies palivizumab and/or motavizumab. *J Infect Dis.* 2011;203(5):674-82.
163. Zhao X, Liu E, Chen FP, et al. In vitro and in vivo fitness of respiratory syncytial virus monoclonal antibody escape mutants. *J Virol.* 2006;80(23):11651-7.
164. Boivin G, Caouette G, Frenette L, et al. Human respiratory syncytial virus and other viral infections in infants receiving palivizumab. *J Clin Virol.* 2008;May;42(1):52-7.
165. Liu C, Day ND, Branigan PJ, et al. Relationship between the loss of neutralizing antibody binding and fusion activity of the F protein of human respiratory syncytial virus. *Virology.* 2007;Jul 10;4:71.
166. Bates JT, Keefer CJ, Slaughter JC, et al. Escape from neutralization by the respiratory syncytial virus-specific neutralizing monoclonal antibody palivizumab is driven by changes in on-rate of binding to the fusion protein. *Virology.* 2014;Apr;454-455:139-44.
167. Zhu Q, Lu B, McTamney P, et al. Prevalence and significance of substitutions in the fusion protein of respiratory syncytial virus resulting in neutralization escape from antibody MEDI8897. *J Infect Dis.* 2018;218(4):572-80.
168. Ananworanich J, Heaton PM. Bringing preventive RSV monoclonal antibodies to infants in low- and middle-income countries: challenges and opportunities. *Vaccines.* 2021;Aug 28;9(9):961.
169. Wilkins D, Langedijk AC, Lebbink RJ, et al. Nirsevimab binding-site conservation in respiratory syncytial virus fusion glycoprotein worldwide between 1956 and 2021: an analysis of observational study sequencing data. *Lancet Infect Dis.* 2023;S1473-3099(23)00062-2.
170. Rios Guzman E, Hultquist JF. Clinical and biological consequences of respiratory syncytial virus genetic diversity. *Ther Adv Infect Dis.* 2022;Oct 8;9:20499361221128092.
171. Teirlinck AC, Broberg EK, Stuwitz Berg A, et al. Recommendations for respiratory syncytial virus surveillance at the national level. *Eur Respir J.* 2021;Oct 1;58(3):2003766.
172. van Houten CB, Naaktgeboren C, Buiteman BJM, et al. Antibiotic overuse in children with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(11):1077-81.
173. Sánchez-Luna M, Pérez Muñuzuri A, Leante Castellanos JL, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología para la utilización de palivizumab como profilaxis de las infecciones graves por el virus respiratorio sincitial en lactantes de alto riesgo, actualización. *An Pediatría.* 2019;91(5):348-50.
174. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2014;134(2):e620-638.
175. Kieffer A, Beuvelet M, Sardesai A, et al. Expected impact of universal immunization with nirsevimab against RSV-Related outcomes and costs among all US infants in their first RSV season: a static model. *J Infect Dis.* 2022;226(Supplement\_2):S282-92.
176. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS). Calendario de vacunación a lo largo de toda la vida 2023. [consultado 8 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/home.htm>

177. Ministerio de Sanidad. Histórico de coberturas de vacunación. [consultado 8 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/coberturas/historicoCoberturas.htm>
178. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en Atención Primaria (IRAs) y en Hospitales (IRAG) Gripe, COVID-19 y otros virus respiratorios. [consultado 8 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Temporada\\_Gripe\\_2022-23.aspx](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Temporada_Gripe_2022-23.aspx)
179. Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, et al. RSV prevention in all infants: which is the most preferable strategy? *Front Immunol.* 2022;13:880368.
180. Instituto Nacional de Estadística (INE). [consultado 8 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ine.es/index.htm>
181. Mac S, Sumner A, Duchesne-Belanger S, et al. Cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus: a systematic review. *Pediatrics.* 2019;143(5):e20184064.
182. Schmidt R, Majer I, García Román N, et al. Palivizumab in the prevention of severe respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease; a novel cost-utility modeling study reflecting evidence-based clinical pathways in Spain. *Health Econ Rev.* 2017;7(1):47.
183. Sánchez-Luna M, Burgos-Pol R, Oyagüez I, et al. Cost-utility analysis of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus infection prophylaxis in preterm infants: update based on the clinical evidence in Spain. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):687.
184. Nuijten MJ, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care.* 2010;11(1):105-15.
185. Carbonell-Estrany X, Lázaro y de Mercado P. Health economics and RSV. *Paediatr Respir Rev.* 2009;10 Suppl 1:12-3.
186. Lázaro y de Mercado P, Figueras Aloy J, Doménech Martínez E, et al. La eficiencia (coste-efectividad) de palivizumab como profilaxis para la infección por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32-35 semanas en España. *An Pediatría.* 2006;65(4):316-24.
187. Getaneh AM, Li X, Mao Z, et al. Cost-effectiveness of monoclonal antibody and maternal immunization against respiratory syncytial virus (RSV) in infants: Evaluation for six European countries. *Vaccine.* 2023;41(9):1623-31.
188. Li X, Bilcke J, Vázquez Fernández L, et al. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus disease prevention strategies: maternal vaccine versus seasonal or year-round monoclonal antibody program in Norwegian children. *J Infect Dis.* 2022;226(Suppl 1):S95-101.
189. Cromer D, van Hoek AJ, Newall AT, et al. Burden of paediatric respiratory syncytial virus disease and potential effect of different immunisation strategies: a modelling and cost-effectiveness analysis for England. *Lancet Public Health.* 2017;2(8):e367-74.
190. Hodgson D, Pebody R, Panovska-Griffiths J, et al. Evaluating the next generation of RSV intervention strategies: a mathematical modelling study and cost-effectiveness analysis. *BMC Med.* 2020;18(1):348.
191. Hodgson D, Koltai M, Krauer F, et al. Optimal Respiratory Syncytial Virus intervention programmes using Nirsevimab in England and Wales. *Vaccine.* 2022;40(49):7151-7.

192. UK Health Security Agency. Immunisation against infectious disease -Green Book Chapter 27a v2\_0 Respiratory Syncytial Virus (RSV) - September 2015. [consultado 8 de marzo de 2023]. Disponible en:  
[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/458469/Green\\_Book\\_Chapter\\_27a\\_v2\\_0W.PDF](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/458469/Green_Book_Chapter_27a_v2_0W.PDF)
193. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Draft minute of the meeting held on 19 October 2022. [consultado 8 de marzo de 2023]. Disponible en:  
<https://www.gov.uk/government/groups/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation>
194. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Draft minute of the meeting held on 01 February 2023. [consultado 24 de abril de 2023]. Disponible en:  
<https://www.gov.uk/government/groups/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation#minutes>
195. Li X, Hodgson D, Flaig J, et al. Cost-Effectiveness of respiratory syncytial virus preventive interventions in children: a model comparison study. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2022;S1098-3015(22)04746-5.
196. Nourbakhsh S, Shoukat A, Zhang K, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of RSV infant and maternal immunization programs: A case study of Nunavik, Canada. *EClinicalMedicine.* 2021;41:101141.
197. Hutton DW. Economic analysis of nirsevimab in pediatric populations. ACIP Meeting 23 February 2023 [consultado 9 de marzo 2023]. Disponible en:  
<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-02/slides-02-23/RSV-Pediatric-02-Hutton-508.pdf>
198. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). ACIP Meeting 21-23 June 2023 Presentation Slides. [consultado 5 de julio de 2023]. Disponible en:  
<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2023-06-21-23.html>
199. Boletín Oficial del Estado (BOE). 15 de noviembre 2002, nº 274: pág. 40126 -40132. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. [consultado 11 de abril de 2023]. Disponible en:  
<https://www.boe.es/eli/es/l/2002/11/14/41>
200. Gates M, Shulhan-Kilroy J, Featherstone R, et al. Parent experiences and information needs related to bronchiolitis: A mixed studies systematic review. *Patient Educ Couns.* 2019;102(5):864-78.
201. Lee Mortensen G, Harrod-Lui K. Parental knowledge about Respiratory Syncytial Virus (RSV) and attitudes to infant immunization with monoclonal antibodies. *Expert Rev Vaccines.* 2022;21(10):1523-31.
202. Wilcox CR, Calvert A, Metz J, et al. Attitudes of pregnant women and healthcare professionals toward clinical trials and routine implementation of antenatal vaccination against respiratory syncytial virus: a multicenter questionnaire study. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(9):944-51.
203. Riccò M, Ferraro P, Peruzzi S, et al. Respiratory syncytial virus: knowledge, attitudes and beliefs of general practitioners from north-eastern Italy (2021). *Pediatr Rep.* 2022;14(2):147-65.

204. Riccò M, Corrado S, Cerviere MP et al. Respiratory Syncytial Virus Prevention through Monoclonal Antibodies: A Cross-Sectional Study on Knowledge, Attitudes, and Practices of Italian Pediatricians. *Pediatr Rep.* 2023;15(1):154-74.
205. Tuells J, Caballero P, Montagud Penadés E, et al. Conocimiento y actitud hacia la inmunización en profesionales sanitarios de atención primaria. *Vacunas.* 2009;10(3):78-84.
206. Schuler M, Schaedelin S, Aebi C, et al. False vaccine contraindications among healthcare providers in Europe: a short survey among members of the European Society of Pediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(6):e167-74.
207. Rivero I, Raguindin PF, Buttler R, et al. False vaccine contraindications among healthcare providers in Europe: a short survey among members of the European Society of Pediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(9):974-6.
208. European Medicines Agency (EMA). Synagis® (palivizumab): European Public Assessment Report (EPAR) – Scientific Discussion. 2004 [consultado 24 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/synagis-epar-scientific-discussion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/synagis-epar-scientific-discussion_en.pdf)
209. Null D, Pollara B, Dennehy PH, et al. Safety and immunogenicity of palivizumab (Synagis) administered for two seasons. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(11):1021-3.
210. Falloon J, Yu J, Esser MT, et al. An adjuvanted, postfusion F protein-based vaccine did not prevent respiratory syncytial virus illness in older adults. *J Infect Dis.* 2017;216(11):1362-70.
211. Endt K, Wollmann Y, Haug J, et al. A recombinant MVA-Based RSV vaccine induces T-cell and antibody responses that cooperate in the protection against RSV infection. *Front Immunol.* 2022;13:841471.
212. Samy N, Reichhardt D, Schmidt D, et al. Safety and immunogenicity of novel modified vaccinia Ankara-vectored RSV vaccine: A randomized phase I clinical trial. *Vaccine.* 2020;38(11):2608-19.
213. Jenkins VA, Hoet B, Hochrein H, et al. The quest for a respiratory syncytial virus vaccine for older adults: Thinking beyond the F protein. *Vaccines.* 2023;11(2):382.
214. U.S. National Library of Medicine. MVA-BN-RSV vaccine Trial. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT05238025. 2023 [consultado 7 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05238025>
215. 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 I/II randomized clinical trial. *J Infect Dis.* 2023;227(6):761-772.
216. Melgar M. ACIP adult RSV work group considerations. ACIP Meeting 20 October 2022 - Presentation slides [consultado 9 de marzo 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-10-19-20/04-RSV-Adults-Melgar-508.pdf>
217. Chandler R, Montenegro N, Llorach C, et al. 2139. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a Respiratory Syncytial Virus prefusion F (RSVPreF3) candidate vaccine co-administered with the seasonal quadrivalent influenza vaccine in older adults. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(Suppl 2):ofac492.1759.

218. Schwarz TF, Johnson C, Grigat C, et al. Three dose levels of a maternal respiratory syncytial virus vaccine candidate are well tolerated and immunogenic in a randomized trial in nonpregnant women. *J Infect Dis.* 2022;225(12):2067-76.
219. Rizkalla B. GSK RSV OA candidate vaccine clinical development. ACIP Meeting 20 October 2023 - Presentation slides [consultado 9 de marzo 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2022-10-19-20.html>
220. 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.
221. Williams K, Bastian AR, Feldman RA, et al. Phase 1 safety and immunogenicity study of a respiratory syncytial virus vaccine with an adenovirus 26 vector encoding prefusion F (Ad26.RSV.preF) in adults aged  $\geq 60$  years. *J Infect Dis.* 2020;222(6):979-88.
222. Falsey A, Comeaux C, Hosman T. Efficacy of Ad26.RSV.preF/RSV preF protein vaccine against RSV in a phase 2b study of adults aged  $\geq 65$  years over 3 seasons. 12th International RSV Symposium Belfast (Ireland), 29 September 2022. [consultado 9 de marzo 2023]. Disponible en: <https://isirv.org/site/index.php/9-events/497-12th-rsv-symposium>
223. Falsey AR, Williams K, Gymnopoulou E, et al. Efficacy and safety of an Ad26.RSV.preF-RSV preF Protein vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2023;388(7):609-20.
224. Chen GL, Mithani R, Kapoor A, et al. Safety and immunogenicity of mRNA-1345, an mRNA-based RSV vaccine in younger and older adult cohorts: results from a phase 1, randomized clinical trial. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(Suppl 2):ofac492.312.
225. Wilson E. Safety and efficacy of mRNA-1345. An mRNA-based vaccine against RSV, in adults 60 years and older. Presented at the 7th ReSVINET Conference Lisbon (Portugal) , 22 February 2023 [consultado 9 de marzo 2023]. Disponible en: <https://resvinet.org/conferences-rsvvw23/>
226. 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.
227. 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.
228. 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.
229. 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.
230. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, et al AR. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2023;Apr 20;388(16):1465-77.
231. Melgar M. Evidence to Recommendations Framework. Respiratory Syncytial Virus (RSV) in adults. ACIP meeting 22 February 2023 - Presentation slides [consultado 9 de marzo 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2023-02-22-24.html>
232. Karron RA. RSV illness in the young and the old — the beginning of the end? *N Engl J Med.* 2023;Apr 20;388(16):1522-4.



233. Sancho R, Dorronsoro O, Aramburu O, et al. Colegio oficial de enfermería de Guipuzkoa. Seguridad del paciente en el proceso de vacunación. Madrid: Undergraf; 2018.
234. Hernández Merino A, et al. El acto de la vacunación. Antes, durante y después de vacunar. En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) Vacunas en Pediatría. Manual de la AEP. 5.ª. Madrid: Exlibris ediciones SL; 2012. 67-68 p.