

VACUNACIÓN

RD SU L T O



NOVIEMBRE DEL 2024

DOCUMENTO DE POSICIONAMIENTO MULTISOCIETARIO

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

1. CARGA DE LA ENFERMEDAD

- 1.1. - AGENTE CAUSAL
- 1.2. - TRANSMISIÓN
- 1.3. - EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VRS EN ESPAÑA
- 1.4. - CARGA DE LA INFECCIÓN POR EL VRS
- 1.5. - CLÍNICA: FACTORES DE RIESGO DE GRAVEDAD Y COMPLICACIONES DEL VRS
 - 1.5.1 Adultos mayores
 - 1.5.2. Adultos inmunocomprometidos
 - 1.5.3 Adultos con afecciones cardiopulmonares crónicas
- 1.6. - COSTE ECONÓMICO EN ESPAÑA

2. VACUNAS FRENTE AL VRS EN EL ADULTO

- 2.1. - VACUNAS DISPONIBLES
 - 2.1.1.- ABRYOVO (VRS-PreF 120µg)
 - 2.1.2.- AREXVY® (Vacuna monovalente recombinante adyuvada)
 - 2.1.3.- mRESVIA® (Vacuna de ARNm contra VRS)
- 2.2.- EVALUACIONES INTERNACIONALES
- 2.3.- EVALUACIONES NACIONALES
- 2.4.- VACUNAS EN DESARROLLO
- 2.5.- EVALUACIONES DEL BENEFICIO CLÍNICO

3 REPERCUSIONES E IMPACTO DE LA VACUNA DEL VRS EN LAS INFECCIONES BACTERIANAS Y LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

- 3.1. - DIMENSIONES
- 3.2. - IMPORTANCIA DE LAS PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO RÁPIDO
- 3.3. - CORRELACIÓN DE LAS COMPLICACIONES DEL VRS CON LAS INFECCIONES BACTERIANAS
- 3.4. - INFECCIÓN POR VRS Y USO DE ANTIBIÓTICOS. IMPACTO EN LAS RESISTENCIAS A LOS ANTI-MICROBIANOS

4. ESTRATEGIA PROPUESTA DE UTILIZACIÓN DE VACUNACIÓN FRENTE VRS EN ADULTO

- 4.1. - POBLACIÓN DIANA
- 4.2. - OPTIMIZACIÓN DEL MOMENTO DE LA VACUNACIÓN Y COBERTURA DE INMUNIZACIÓN.
 - 4.2.1. OPTIMIZACIÓN
 - 4.2.2. COBERTURAS
- 4.3. - ESTRATEGIA DE VACUNACIÓN
 - 4.3.1. MOMENTO DE VACUNACIÓN
 - 4.3.2. ESQUEMA VACUNAL
 - 4.3.3. LUGAR DE ADMINISTRACIÓN
 - 4.3.4. COADMINISTRACIÓN
 - 4.3.5. ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
 - 4.3.5.1 AREXVY de GSK
 - 4.3.5.2 ABRYOVO de Pfizer
 - 4.3.5.3 mRESVIA de Moderna
 - 4.3.6. NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS
- 4.4. - DISEÑO DE MEDIDAS DE SEGUIMIENTO DEL IMPACTO DE LA IMPLANTACIÓN

5. CONCLUSIONES

- 5.1. - CARGA DE LA ENFERMEDAD
- 5.2. - VACUNAS FRENTE A VRS
- 5.3. - REPERCUSIONES E IMPACTO DE LA VACUNA DEL VRS EN LAS INFECCIONES BACTERIANAS Y LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS
- 5.4. - ESTRATEGIA PROPUESTA DE UTILIZACIÓN DE VACUNACIÓN FRENTE VRS EN ADULTO

BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

El virus respiratorio sincitial (VRS) es un virus RNA perteneciente al género Orthopneumovirus, familia Pneumoviridae, que origina cuadros respiratorios de amplia variabilidad clínica y gravedad, desde cuadros leves hasta infecciones graves del tracto respiratorio inferior (ETRI), representando una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial.

Estudios recientes evidencian que la infección por VRS no solo afecta a niños, sino también a los adultos, poniendo de manifiesto una importante carga de enfermedad: entre 100.000 y 160.000 adultos ≥ 60 años son hospitalizados en los Estados Unidos, más de 158.000 adultos hospitalizados en la Unión Europea (el 92% tienen 65 años o más años).

En España, la tasa de hospitalización por ETRI debida al VRS triplica a la de la gripe, siendo los mayores de 80 años los que requieren más hospitalizaciones (26,7%). La mitad de los pacientes hospitalizados por infección del VRS tienen una o más enfermedades crónicas, y en términos de gravedad presentan: neumonía un 20%, ingresos en UCI un 10,2% y letalidad un 3,9%. La mortalidad global por VRS en casos hospitalizados es del 3,5-4%, superior a la de la gripe, y es el grupo de mayores de 80 años los que tienen una mayor tasa de mortalidad (9,6%), seguidos del grupo de 65-79 años con un 4,5%.

El reservorio de la infección por VRS es exclusivamente humano, transmitiéndose con facilidad de persona a persona, por contacto directo o indirecto, a través de las secreciones nasofaríngeas de personas infectadas o por aerosoles respiratorios.

Afecta a personas de cualquier edad, con mayor incidencia en niños menores de 2 años, adultos mayores de 60 años (especialmente si son ancianos, frágiles, están institucionalizados o afectados de enfermedades crónicas), personas inmunocomprometidas o personas con enfermedades crónicas (cardiovasculares, respiratorias, renales, hepáticas, neurológicas, diabetes u obesidad).

Es característico del VRS la capacidad de producir epidemias de marcado ritmo estacional, con picos en otoño e invierno y persistencia de actividad interestacional. En España durante la temporada 2023-2024, el pico máximo de incidencia se ha observado entre las semanas 50-51^a del 2023, con una tasa estimada de infección de 125 casos/100.000 habitantes.

La coinfección bacteriana acontece en un 29% de los adultos hospitalizados por neumonía por VRS, más alta que en los pacientes hospitalizados por gripe (20%) y constituye un factor de gravedad, aumenta los ingresos en UCI y la mortalidad. Así mismo, la coinfección VRS- bacterias se asocia a un mayor uso de antibióticos contribuyendo al actual desafío de salud pública mundial de la resistencia a los antimicrobianos (RAM).

La infección por VRS ocasiona un importante coste económico con impacto en los sistemas de salud debido a la morbilidad, la tasa de hospitalizaciones, las complicaciones, la discapacidad funcional y la mortalidad que origina, así como la contribución a la RAM.

Las dimensiones de las infecciones por VRS, la carga de enfermedad que generan y el impacto de la coinfección bacteriana como factor facilitador de la RAM, hace de esta viriásis un problema de salud pública a nivel mundial. El conocimiento de estos datos epidemiológicos fundamenta la implementación de medidas preventivas efectivas como la vacunación y la continuidad de otras, como la higiene de manos y el uso de los equipos de protección individual, para controlar las infecciones por VRS.

En la actualidad están disponibles vacunas contra el VRS aprobadas para la inmunización activa e indicadas en población adulta mayor, que han demostrado su eficacia y seguridad en ensayos clínicos y están autorizadas por los organismos reguladores pertinentes. Es fundamental establecer estrategias de vacunación basadas en evidencia científica contrastada para controlar la infección por VRS y proteger a la población vulnerable, optimizando el momento de ejecutarlas (estacionalidad, coadministración) para aumentar la cobertura poblacional.

Los argumentos expuestos justifican la elaboración de un "Documento de posicionamiento de vacunación frente al VRS en los adultos", siguiendo un proceso inclusivo que involucra a las Sociedades

Científicas implicadas en la asistencia y educación sanitaria de las personas con infección por VRS y cuya finalidad es ayudar en la toma de decisiones a los profesionales sanitarios en la práctica clínica diaria.

1. CARGA DE LA ENFERMEDAD

1.1.- AGENTE CAUSAL

El virus respiratorio sincitial (VRS) pertenece al género Orthopneumovirus de la familia Pneumoviridae. Consta de 2 grupos antigénicos principales de cepas: A y B. Cada una de estas cepas tiene varios subgrupos (6 en la cepa A y 3 en la cepa B). Los subgrupos predominantes son variables en el tiempo, lo que implica una reinfección por distintos subgrupos en el mismo periodo estacional.

Está formado por 3 estructuras: un genoma viral, una nucleocápside y una cubierta lipídica donde se anclan 3 proteínas de membrana.

El genoma de este virus lo forma un ácido ribonucleico (ARN) de cadena sencilla, con 10 genes que codifican 11 proteínas, 8 de ellas estructurales.

En cuanto a las proteínas de membrana, existen 3 tipos principales:

- Glucoproteína G: se encarga de la adhesión del VRS a las células ciliadas de las vías respiratorias y los neumocitos tipo 1 o las células planas de los alvéolos pulmonares, aunque su receptor exacto es todavía desconocido. La variabilidad antigénica entre las cepas A y B del virus está determinada por las diferencias en esta glicoproteína.
- Glucoproteína F: su función es la fusión de la membrana del virus con la de la célula infectada, induciendo la destrucción de la membrana celular, en los puntos de contacto de unas células con otras, y produciendo grandes masas protoplasmáticas, las llamadas "sincitios", con numerosos núcleos celulares que pertenecían a las células intactas. Esta glucoproteína es la diana utilizada para el desarrollo de anticuerpos monoclonales, antivirales y vacunas. Sus 6 sitios antigénicos provocan la producción de altas concentraciones de anticuerpos neutralizantes, ya que el 90% de estos anticuerpos se dirigen contra esa proteína del VRS.
- Proteína SH: actualmente se desconoce su función exacta dentro del virus.

1.2.- TRANSMISIÓN

El VRS es un patógeno altamente contagioso y se transmite principalmente por contacto directo o indirecto con secreciones nasofaríngeas de personas infectadas (el virus puede sobrevivir en superficies por varias horas) y por aerosoles respiratorios, con un número reproductivo básico medio¹ de 3 en el pico de actividad, entre 2 y 2,3 veces superior al de la gripe estacional y 1,3 superior al SARS-CoV-2. El periodo de contagiosidad oscila entre entre 3 y 8 días, siendo incluso más prolongado en los adultos mayores.

1.3.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VRS EN ESPAÑA

El VRS presenta un patrón estacional en Europa, caracterizado por picos de incidencia durante el otoño, invierno y primavera (de octubre a abril), con un máximo en diciembre. Esta estacionalidad se atribuye a factores como el mayor contacto social en espacios cerrados durante los meses fríos y la menor actividad del sistema inmune. La epidemiología anual del VSR también se ve afectada por la alternancia de los subtipos A y B y, dentro de ellos, por variaciones genéticas de cepas o linajes. La variabilidad del VSR es mayor de lo que se pensaba anteriormente y afectó el número de hospitalizaciones por VRS y la gravedad clínica²

La infección por VRS no genera inmunidad permanente, por lo que las reinfecciones a lo largo de la vida son frecuentes, incluso dentro de la misma temporada. Sin embargo, suelen ser menos graves que la infección inicial, debido a la respuesta inmune adquirida previamente.

En el informe correspondiente a la semana 26/2024 (del 24 de junio al 30 de 2024), publicado³ por el Centro Nacional de epidemiología, comparando con años anteriores, la tasa estimada de infección

1 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). EIVRS en los adultos mayores y los adultos con afecciones crónicas. Atlanta (EEUU); Centro Nacional de Vacunación y Enfermedades Respiratorias (NCIRD), División de Coronavirus y Otros Virus Respiratorios (CORVD); [revisado 01/03/24; consultado 02/03/24]. 2024;1-2.

2 Piralla A. BMC Infect Dis. 2023 Oct 27;23(1):734

3 https://docs.vira.isciii.es/informe_semanal_SIVIRA_202426.html. Fecha de consulta 05/07/2024

por VRS en la temporada 2023-2024, ha sido menor respecto a otros periodos de tiempo, observándose el máximo pico de infección, alrededor de 125 casos/100.000 habitantes, entre las semanas 50-51ª del 2023. Diferenciando por sexos, durante el ascenso de la ola, fueron los hombres los que más se infectaron por VRS, pero, tras alcanzar el pico máximo, son las mujeres las que más se han contagiado hasta la semana 19ª del 2024.

La tos ha sido el síntoma más frecuente observado en estos pacientes (92,3%), seguida del malestar general (63,5%), fiebre (62,5%) y dolor de garganta (51,6%). El incremento de las hospitalizaciones se ha retrasado respecto a la anterior temporada, 2022-2023, ocurriendo el ascenso progresivo a partir de la semana 43ª del 2023 y teniendo el pico de pacientes hospitalizados por este virus entre las semanas 52ª del 2023 y la primera del año 2024.

Los grupos de edad que requieren más hospitalizaciones por VRS son los mayores de 80 años (26,7%) y los menores de 1 año (26,3%). Los pacientes entre 5 y 14 años son los que más desarrollan una neumonía como complicación (32,3%), seguidos de los que tienen entre 45 y 64 años (29,5%). El empleo de ventilación mecánica no invasiva y el ingreso en la UCI suelen ser necesarios, principalmente en los menores de 1 año (6,5% y 26%, respectivamente). La defunción por VRS en casos hospitalizados global se sitúa entre el 3,5-4%, siendo más frecuente en pacientes mayores de 80 años (9,6%), seguido de los de 65-79 (4,5%) (figura 1).

Indicadores de gravedad por grupo de edad en casos hospitalizados de VRS. SiVIRA, temporada 2023-24								
Hospitalizados	<1	1-4	5-14	15-44	45-64	65-79	≥80	Total
N*	321 (25,7%)	242 (19,4%)	31 (2,5%)	20 (1,6%)	86 (6,9%)	205 (16,4%)	344 (27,5%)	1249 (100%)
Neumonía	14 (4,6%)	46 (19,2%)	10 (32,3%)	5 (27,8%)	26 (31,3%)	47 (23,6%)	93 (28,3%)	241 (20%)
Ventilación mecánica invasiva	17 (6,4%)	3 (1,4%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (7,5%)	4 (2,3%)	0 (0%)	29 (2,8%)
Admisión en UCI	82 (26,1%)	15 (6,2%)	2 (6,7%)	2 (11,1%)	8 (9,6%)	12 (6%)	3 (0,9%)	124 (10,3%)
Defunción en el hospital	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (3,8%)	11 (5,7%)	29 (9,4%)	45 (4%)

* número y porcentaje de hospitalizados por grupo de edad. Los porcentajes en los indicadores de gravedad se refieren al número de hospitalizados para cada indicador y grupo de edad

Figura 1. Indicadores de gravedad por grupos de edad en casos hospitalizados de infección por VRS. Vigilancia centinela de infecciones respiratorias agudas.

Las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la infección por VRS en pacientes hospitalizados son la enfermedad respiratoria crónica (33%), la hipertensión arterial (31,9%), y la enfermedad cardiovascular crónica (28,8%), entre otras (figura 2)

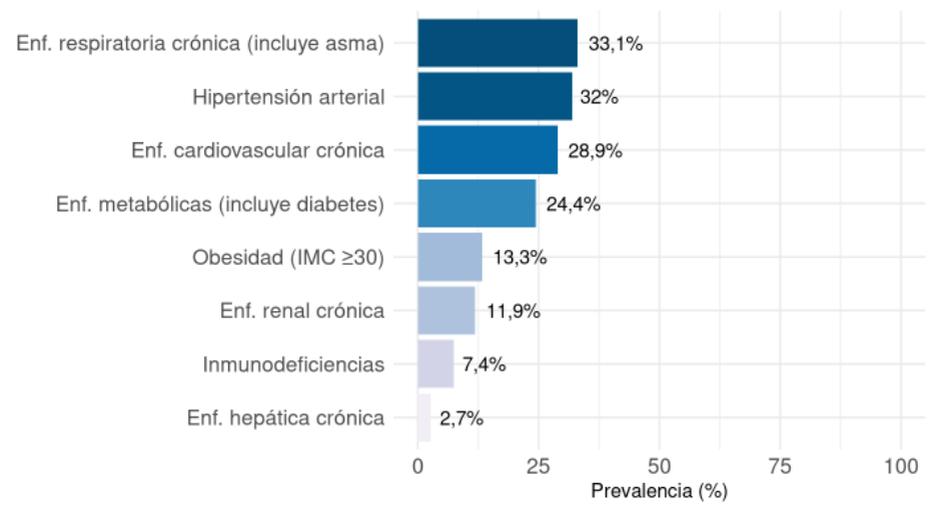


Figura 2. Prevalencia de comorbilidades en pacientes ingresados por VRS. Vigilancia centinela de infecciones respiratorias agudas. Temporada 2023-2024

1.4.- CARGA DE LA INFECCIÓN POR EL VRS

Las infecciones del tracto respiratorio inferior representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, especialmente en niños pequeños y adultos mayores. Son la principal causa de muerte infecciosa y la quinta causa de muerte en general. Además, son la segunda causa principal de años de vida ajustados por discapacidad. La infección por el VRS es la segunda causa principal de muerte por infecciones respiratorias del tracto respiratorio inferior en todas las edades⁴

Antes de la pandemia de la COVID-19, el VRS representaba la cuarta causa de años de vida ajustados en función de la discapacidad en todas las edades⁵.

La carga de infección por VRS no se distribuye uniformemente entre la población. La incidencia global de infección por VRS en menores de 5 años es de 17/1.000 personas (IC95%: 10,6–26,2); esta alta incidencia se debe a la inmadurez del sistema inmunológico y al mayor contacto social en este grupo etario.

En adultos mayores de 70 años la incidencia global es de 6,3/1.000 personas (IC95%:4,9–7,8)⁶; la susceptibilidad aumenta con la edad debido al deterioro del sistema inmunológico y la presencia de comorbilidades. La prevalencia de VRS en adultos hospitalizados por enfermedades respiratorias alcanza el 17,4%.

Cada vez existen más datos que revelan la carga considerable que el VRS impone sobre la salud de los adultos mayores, especialmente en términos de hospitalizaciones y mortalidad. Los datos procedentes de algunas revisiones sistemáticas y metaanálisis disponibles estiman que, en adultos ≥ 60 años, el VRS es responsable del 4,66% (IC 95%: 3,34%–6,48%) de las infecciones respiratorias agudas (IRA) durante estudios anuales y del 7,8% (IC 95%: 5,77%–10,45%) en estudios estacionales en países de altos ingresos como España⁷

4 GBD 2015 LRI Collaborators. *Lancet Infect Dis.* 2017 Nov;17(11):1133-1161

5 GBD 219

6 (Piralla A. *BMC Infect Dis.* 2023 Oct 27;23(1):734).

7 Nguyen-Van-Tam JS. *Eur Respir Rev.* 2022;31(166):220105

La tasa de hospitalización por VRS⁸ entre adultos ≥ 60 años en países de ingresos altos se estima en 0,15% (IC 95%: 0,09-0,22%) y la tasa de mortalidad se sitúa en el 7,13%.

La infección por VRS puede provocar una mayor morbilidad y mortalidad entre los adultos mayores hospitalizados que la influenza. En un estudio⁹ que estimaba las hospitalizaciones específicas por edad y las tasas de mortalidad hospitalaria causadas por infecciones respiratorias bajas en la población general de España entre 2012 y 2020 y en adultos, el 9,1% de todos los pacientes ingresados por infección respiratoria baja fueron clasificados como con infecciones relacionadas con VRS frente al 3% con la gripe. La tasa de hospitalización para todas las edades debida a infecciones respiratorias bajas por VRS prácticamente triplicaba a la gripe (3,28 frente 1,10/100.000). La tasa de hospitalización en ≥ 60 años por VRS y gripe fueron 2,72 (IC 95%: 2,71-2,73) y 1,69 (IC 95%: 1,68-1,70) respectivamente. En ≥ 60 años las tasas de mortalidad hospitalaria fueron significativamente más altas entre los pacientes con VSR que entre los pacientes con influenza, 7,91% (IC 95% 7,89–7,93), el 83,0% de todas las muertes relacionadas con el VRS frente a 6,91% (IC 95% 6,89–6,93), el 85,6% de todas las muertes relacionadas con la influenza, respectivamente.

En la figura 3, se puede observar un incremento progresivo de la tasa de hospitalización a medida que aumenta la edad, con máximo datos en el 2017-18 y desde ahí reducción de la hospitalización también en todos los grupos etáreos¹⁰.

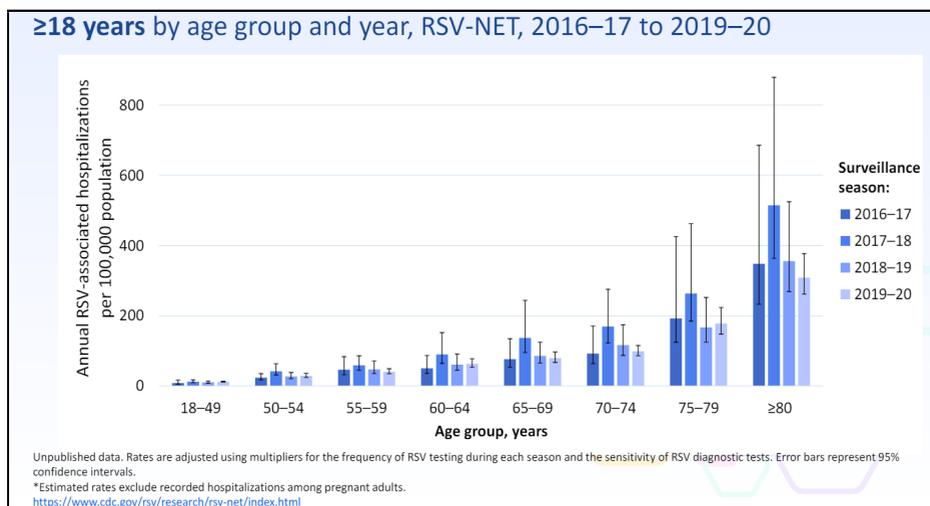


Figura 3. Hospitalización por grupos de edad 2016-2020

1.5.- CLÍNICA: FACTORES DE RIESGO DE GRAVEDAD Y COMPLICACIONES DEL VRS

El VRS causa síntomas respiratorios en personas de todas las edades y comparte síntomas comunes con otras infecciones respiratorias víricas, como la gripe y el COVID-19, catarro y algunas infecciones bacterianas (malestar general, fiebre, secreción y/o congestión nasal, tos). La falta de especificidad de estos síntomas dificulta el diagnóstico clínico preciso del VRS, especialmente en los primeros estadios de la infección.

8 Savic M. Influenza Other Respir Viruses. 2023 Jan;17(1):e13031

9 Heppel-Montero M, Int J Environ Res Public Health. 2022 Nov 9;19(22):14680

10 Woodruff RC. Chronic Conditions as Risk Factors for RSV-Associated Hospitalization Advisory Committee on Immunization Practices Meeting. [Diapositivas de PowerPoint]. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Immunization and Respiratory Diseases; February 29, 2024. (Consultada 27 jun 2024). Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2024-02-28-29/03-RSV-Adults-Woodruff-508.pdf>

Los síntomas varían según la edad y el grupo de riesgo. La duración de los síntomas y la hospitalización también varía. En una revisión sobre los síntomas y síntomas de la infección en niños y adultos por el VRS en diferentes grupos de edad y poblaciones de riesgo, la tos es el síntoma más común del RSV en todos los grupos de edad y riesgo¹¹. Otros síntomas comunes menos frecuentes fueron la fiebre y dificultad para respirar. Los adultos de alto riesgo e inmunocomprometidos experimentan principalmente síntomas del tracto respiratorio inferior (tos, esputo, dificultad para respirar), fiebre y mialgias. En esta revisión la duración de los síntomas del VRS fue entre 17 y 19 días en adultos de alto riesgo e inmunocomprometidos. La duración de la estancia hospitalaria varía según la región y la edad. En adultos, la duración media es de 3,5 a 11 días.

Por otro lado, Falsey AR¹², recoge que aquellos individuos con factores de riesgo subyacente pueden derivar en complicaciones más graves, desarrollando una infección respiratoria de vías bajas, con una bronquitis, una neumonía (2 al 5% de las neumonías adquiridas en la comunidad [NAC] en adultos) o una exacerbación de enfermedades crónicas como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y , requiriendo en alguna ocasión ingreso hospitalario o, incluso, en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y muerte.

En la figura 4, se puede observar un incremento del riesgo de hospitalización en todas las condiciones de enfermedad crónica en ≥ 50 años, que incrementa el riesgo de hospitalización máximo en enfermedad renal crónica que multiplica el riesgo por 6.5 frente a no tenerla y en EPOC por 4.6.¹³

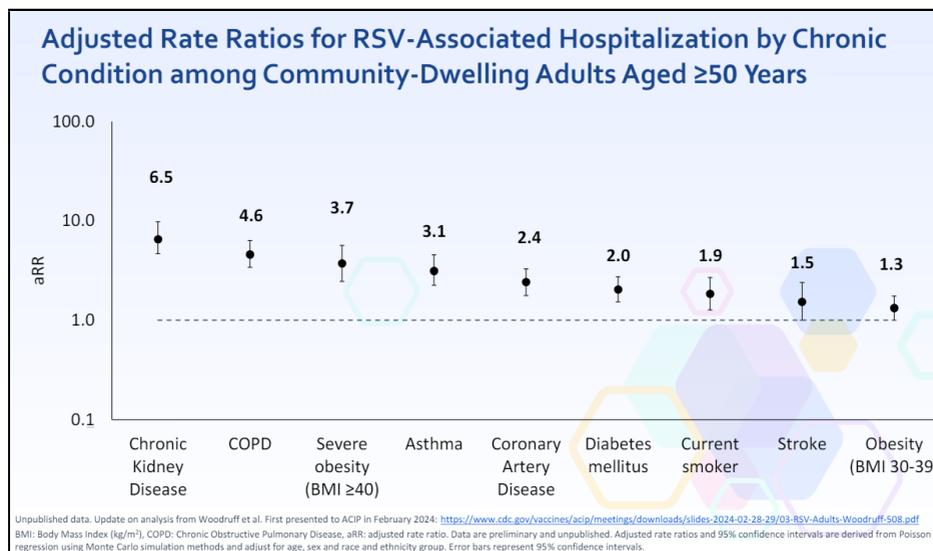


Figura 4. Hospitalización con VRS ajustadas por patologías crónicas en ≥ 50 años

Se observa que el máximo riesgo está relacionado con existe 2 o más enfermedades crónicas (7.3 veces más), en ≥ 75 años (6 veces mayor), de forma estadísticamente significativa sin diferenciar por sexo y raza, si bien parece un poco más elevado el riesgo en mujeres¹⁴.

11 Colosia A, Influenza Other Respir Viruses. 2023 Feb 5;17(2):e13100

12 Falsey AR. Clin Microbiol Rev. 2000 Jul;13(3):371-84

13 Woodruff RC. Chronic Conditions as Risk Factors for RSV-Associated Hospitalization Advisory Committee on Immunization Practices Meeting. [Diapositivas de PowerPoint]. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Immunization and Respiratory Diseases; February 29, 2024. (Consultada 27 jun 2024). Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2024-02-28-29/03-RSV-Adults-Woodruff-508.pdf>

14 Woodruff RC. Chronic Conditions as Risk Factors for RSV-Associated Hospitalization Advisory Committee on Immunization Practices Meeting. [Diapositivas de PowerPoint]. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Immunization and Respiratory Diseases; February 29, 2024. (Consultada 27 jun 2024). Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2024-02-28-29/03-RSV-Adults-Woodruff-508.pdf>

1.5.1.- Adultos mayores

Los adultos mayores, especialmente los institucionalizados en instalaciones de cuidado a largo plazo son un grupo de alto riesgo de complicaciones. Aunque las tasas varían cada año, una estimación razonable es que el VSR¹⁵ afectará entre el 5 y el 10% de los residentes por año, con tasas de neumonía y muerte del 10 al 20% y del 2 al 5%, respectivamente. También se ha comprobado un incremento de las complicaciones en adultos jóvenes con retraso mental en instituciones residenciales.

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación consistente entre la edad avanzada en personas que viven en la comunidad y el riesgo de infección por VRS.

1.5.2.- Adultos inmunocomprometidos

La infección por VRS en huéspedes inmunocomprometidos se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas, especialmente en aquellos con altos niveles de inmunosupresión. Los síntomas y la progresión clínica siguen un patrón similar al de personas inmunocompetentes con infección de las vías respiratorias agudas, pero es más frecuente la evolución a enfermedad grave. La gravedad de la enfermedad depende del nivel de inmunosupresión, siendo mayor riesgo¹⁶ en los receptores de trasplante de médula ósea y está estrechamente relacionado con el tiempo después del trasplante. La mortalidad es alta, especialmente en pacientes con neumonía¹⁷. En este grupo las tasas de neumonía pueden llegar al 80%, con tasas de mortalidad del 70 al 80% en quienes desarrollan neumonía. Otros grupos de inmunocomprometidos de riesgo lo constituyen los pacientes con cáncer, especialmente aquellos con leucemia, los receptores de trasplantes de órganos sólidos y las personas con infección por VIH.

1.5.3.- Adultos con afecciones cardiopulmonares crónicas

Al igual que ocurre con la gripe los adultos mayores y aquellos con enfermedades cardíacas o pulmonares subyacentes son más propensos a sufrir complicaciones graves por VRS.

Gracias al desarrollo de los test de PCR y su implementación en la práctica clínica se ha podido conocer la auténtica prevalencia de los virus como causas infecciosas en la EPOC, estimándose como causa de al menos un 50% de las exacerbaciones y con una mortalidad en torno al 12.6%.

El VRS es una causa común de exacerbaciones de la EPOC, aunque la prevalencia exacta varía entre estudios¹⁸. Las tasas de hospitalización por infección por VRS en pacientes EPOC, son entre 3,2 y 13,4 veces más altas que aquellos sin EPOC¹⁹. Las infecciones por VRS en pacientes con EPOC pueden ser graves y requerir hospitalización.

El paciente con EPOC tiene más riesgo de ingreso hospitalario cuando la causa de la infección es el VRS. En un estudio realizado en Dinamarca y Escocia se evidenció que el riesgo de ingreso en pacientes con esta patología de base estaba incrementado hasta 4 veces más respecto a población general, teniendo un impacto en el grupo de mayores de 60 años y en patologías de alto riesgo similar a la gripe A no pandémica.

La asociación entre el VRS y las exacerbaciones del asma en adultos es menos clara, pero algunos estudios han encontrado una relación. Cuando se realizan estudios epidemiológicos con PCR en asmáticos, la infección viral respiratoria es el desencadenante más frecuente tanto en adultos (80%) como en niños (85%-95%). Las infecciones por VRS²⁰ pueden empeorar la función pulmonar y provocar síntomas de asma en adultos.

En una revisión sistemática²¹ que analiza el papel de virus respiratorios como etiología de la exacerbación de asma mostró que los rinovirus eran los más frecuentes (42,1%), seguidos por el virus respiratorio sincitial (13,6%) y, en menor medida, virus del herpes simple (12,3%), enterovirus (10,1%), influenza (10,0%), coronavirus (8,4%), bocavirus (7,2%), citomegalovirus (6,9%), parainfluenza

15 Falsey AR. Clin Microbiol Rev. 2000 Jul;13(3):371-84

16 Khawaja F, Haematologica. 2019 Jul;104(7):1322-1331

17 Falsey AR. Clin Microbiol Rev. 2000 Jul;13(3):371-84

18 Zwaans WA. J Clin Virol. 2014 Oct;61(2):181-8

19 Branche AR, Clin Infect Dis. 2022 Mar 23;74(6):1004-1011

20 Falsey AR. Clin Microbiol Rev. 2000 Jul;13(3):371-84

21 Zheng XY, Xu YJ, Guan WJ, Lin LF. Regional, age and respiratory-secretion-specific prevalence of respiratory viruses associated with asthma exacerbation: a literature review. Arch Virol. 2018 Apr;163(4):845-853

(5,6%), metaneumovirus (5,3%) y adenovirus (3,8%).

Existen pocas referencias sobre el papel de los virus respiratorios en las agudizaciones de las bronquiectasias no fibrosis quística (FQ). En una reciente revisión sistemática²² de la literatura, los virus respiratorios se detectaron en el 48% de las exacerbaciones, existiendo coinfección en el 8% de los casos. Los autores concluyen que el rol de los virus en las exacerbaciones de las bronquiectasias no FQ es importante, pero existe una escasez de datos sobre su papel exacto, por lo que deberían diseñarse estudios prospectivos para aclarar el impacto y consecuencias de la presencia de virus en el tracto respiratorio, no solo durante las exacerbaciones, sino también durante recuperación y en un estado estable.

Aunque no se conoce completamente la relación entre el VRS y la enfermedad cardíaca, las infecciones por VRS en pacientes con enfermedad cardíaca pueden empeorar la función cardíaca y aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares. La tasa de hospitalización asociada al VRS en adultos con insuficiencia cardíaca congestiva es 8 veces mayor²³ en comparación con los adultos sin insuficiencia cardíaca y entre 4 y 7²⁴ en pacientes con enfermedad coronaria.

1.6.- COSTE ECONÓMICO EN ESPAÑA

Según Sato R, et al, noviembre 2023, el coste medio de hospitalización por episodios de VRS y gripe entre los años 2016 y 2019, en euros, oscilo en 2.928 y 5.549 € para el VRS y entre 2.271 y 6.145 € para la gripe; siendo más altos para VRS en pacientes de bajo riesgo de todas las edades (22-34%) y alto riesgo de 70 a 79 años (21%). Los costes medios anuales totales de hospitalización por VRS en adultos se estimaron en 12.1 millones de € para la incidencia notificada por el VRS y 194,3 millones de € para la incidencia atribuida al VRS, frente a los 83,2 millones de € para la gripe.

22 Kartsioni E, Chatzipanagiotou S, Tamvakeras P, Douros K. The role of viral infections in pulmonary exacerbations of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review. *Respir Investig.* 2022 Sep;60(5):625-632.

23 Kujawski SA, W. *PLoS One.* 2022 Mar 9;17(3):e0264890

24 Branche AR, *Clin Infect Dis.* 2022 Mar 23;74(6):1004-1011.

2. VACUNAS FRENTE AL VRS EN EL ADULTO

2.1.- VACUNAS DISPONIBLES

2.1.1.- ABRYSVO (VRS-PreF 120µg)

Abrysvo (VRS-PreF 120µg) es una vacuna bivalente de proteína F de prefusión estabilizada contra VRS-A (VRS-PreF 60µg) y VRS-B (VRS-PreF 60µg), indicada actualmente para vacunar a las mujeres embarazadas para prevenir la enfermedad del tracto respiratorio inferior (LRTD, por sus siglas en inglés) asociada al VRS en bebés desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, así como para la inmunización activa para prevenir LRTD asociado al VRS en adultos ≥ 60 años. Actualmente se ha solicitado su indicación para la inmunización activa para prevenir LRTD asociado al VRS en adultos de 18-59 años de edad ante los resultados del estudio MONet.

En el estudio RENOIR la eficacia vacunal (EV) en adultos ≥ 60 años fue del 66,7% (IC 96,66%: 28,8 – 85,8%) para la enfermedad del tracto respiratorio inferior (LRTD) por VRS con al menos dos signos o síntomas y 85,7% (IC 96,66%: 32,0 – 98,7%) para la enfermedad respiratoria más grave definida por la presencia de tres o más síntomas asociados con el VRS. Los análisis por temporada informaron que una dosis de la vacuna VRSpreF previno enfermedades sintomáticas asociadas (LRTD) al VRS confirmado por laboratorio con una eficacia del 88,9 % (IC del 95%: 53,6% - 98,7%) durante la primera temporada; recientemente se han presentado los datos de la segunda temporada, donde se demuestra que mantuvo una elevada eficacia con un 77,8% (51,4 – 91,1) para la enfermedad respiratoria más grave definida por la presencia de ≥ 3 síntomas asociados con el VRS, lo que supondría una EV media en las dos temporadas del 81,5% (63,3 – 91,6), observando que esa EV era para ambos subgrupos (VRS-A y VRS-B) como muestran los datos que se presentan en la figura 5.

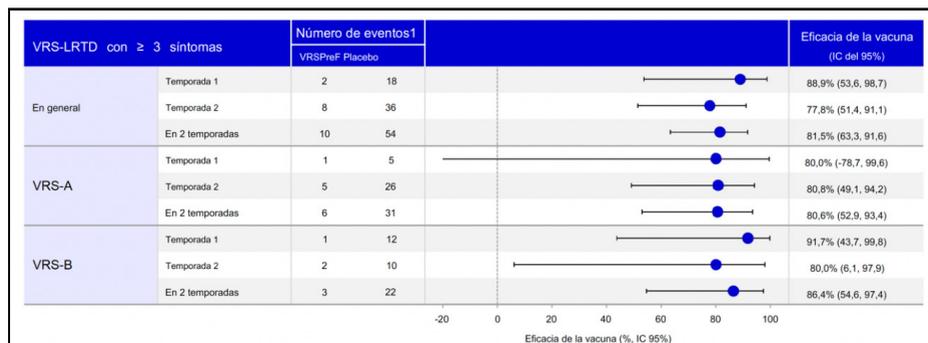


Figura 5. Eficacia vacunal para ambas temporadas en general y por subgrupos

Con estos datos se puede concluir que el estudio RENOIR ha demostrado que la duración de la protección es de al menos durante dos estaciones epidémicas de VRS con alta eficacia en la temporada 2 para la enfermedad respiratoria más grave definida por la presencia de tres o más síntomas asociados con el VRS.

Esta vacuna se puede coadministrar conjuntamente con la vacuna frente a COVID y frente a la gripe. Se acaban de publicar resultados de un estudio en vida real de Kaiser Permanente que refuerzan la EV entre las personas con mayor riesgo de sufrir enfermedades graves. La efectividad de la vacuna contra la hospitalización por LRTD relacionada con el VRS o la visita al servicio de urgencias fue del 89% (IC del 95%: 52% - 97%).

Actualmente, la FDA está revisando su uso en adultos de 18 a 59 años de edad ante los resultados obtenidos en el estudio **MONeT**, en el que se demostró respuestas neutralizantes sólidas de los subgrupos de VRS-A y VRS-B (figura 6) que cumplieron con los criterios de no inferioridad (NI) del estudio RENOIR, donde además se demostró seguridad de la vacuna en vida real con eventos adversos comparables entre los grupos de vacuna y placebo (Figura 7)

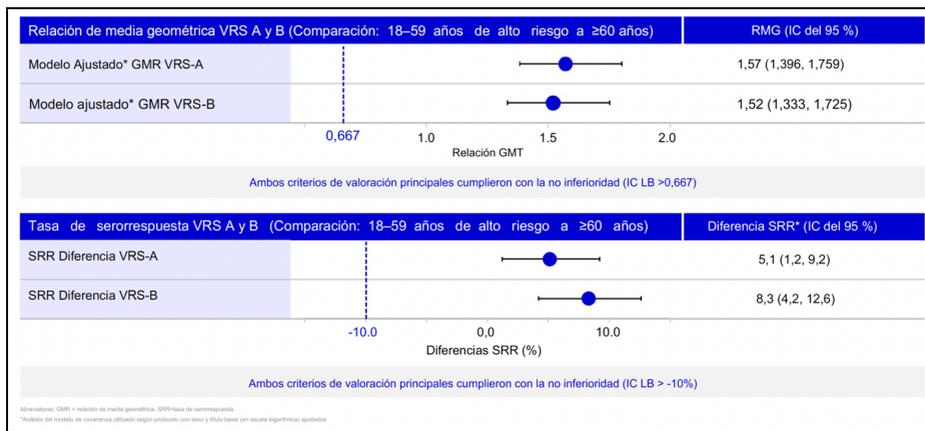


Figura 6. Respuesta neutralizantes de los subgrupos de VRS-A y VRS-B (estudio Monet)

Abreviaturas: GMR = relación de media geométrica; SRR=tasa de serorrespuesta

*Análisis del modelo de covarianza utilizado según protocolo con sexo y título basal (en escala logarítmica) ajustados

Categoría de evento adverso	VRSPreF 120 µg (N = 453); n (%)	Placebo (N = 225); n (%)
Desde la vacunación hasta la visita de seguimiento de 1 mes		
Cualquier evento	31 (6,8)	17 (7,6)
Relacionado*	1 (0,2)	0
Severo	1 (0,2)	4 (1,8)
De la vacunación a lo largo del estudio		
SAE	5 (1,1)	7 (3,1)
SAE relacionado	0	0
AA que conducen a la abstinencia	1 (0,2)	1 (0,4)
AE que conduce a la muerte	1 (0,2)	0
EA de especial interés (incluye SGB y fibrilación auricular)	0	0

*El evento relacionado fue urticaria Grado 1 al día de la vacunación que se resolvió sin tratamiento ni atención médica;
Abreviaturas: AE: evento adverso; NDCMC: condición médica con una razón diagnóstica; SAE: evento adverso grave.

Figura 7. Eventos adversos en estudio MONeT

En la última revisión de la CDC en relación a la aparición de Síndrome Guillain Barré (SGB) tras vacunación frente al VRS, se concluye que:

- El número estimado de muertes evitables es mucho mayor que el posibles casos de SGB para adultos de ≥75 años y para adultos de 60 a 74 años con al menos una afección crónica.

- Las cifras estimadas de hospitalizaciones y admisiones en unidad cuidados intensivos evitables son mucho mayores que los casos potenciales de SGB para todos los grupos de edad.
- El número estimado de muertes evitables es mayor, pero más similar en magnitud, que los posibles casos de SGB para adultos de 50 a 59 años con al menos una afección crónica y adultos de 60 a 74 años sin afecciones crónicas.
- Una dosis de VRSPreF proporcionó altos GMTs y GMFRs en pacientes inmunodeprimidos sin un incremento adicional tras una segunda dosis 1 mes después. Ver imagen (figura 8)

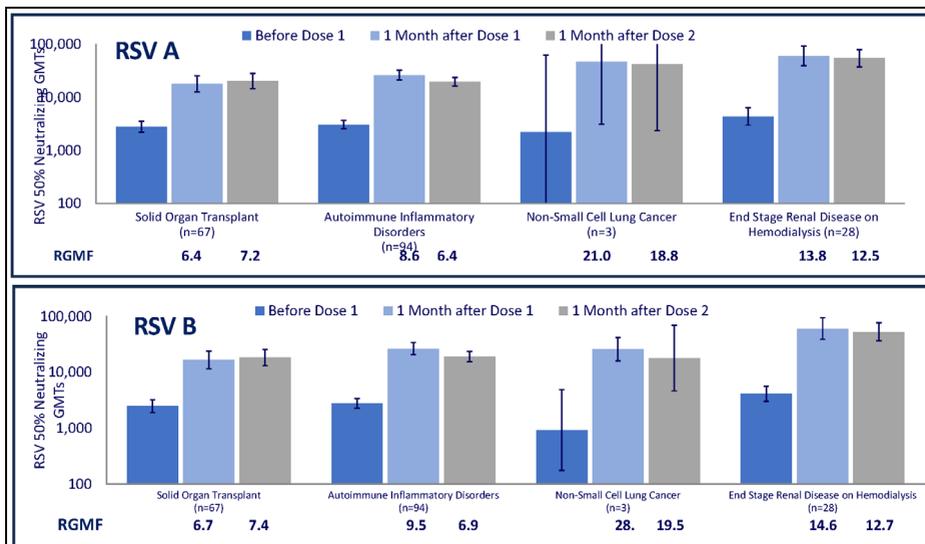


Figura 8. Elaboración propia: neutralización de GMT y GMFR para RSV b y A en condiciones de riesgo. Disponible en: <https://www.cdc.gov/acip/meetings/presentation-slides-october-23-24-2024.html>

2.1.2.- AREXVY® (Vacuna monovalente recombinante adyuvada)

Es una vacuna monovalente recombinante adyuvada, indicada para la inmunización activa para la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior (ETRI) causada por el VRS en adultos de ≥ 60 años de edad y adultos de 50-59 años de edad con mayor riesgo de contraer la enfermedad por VRS.

Ref. FICHA TÉCNICA AREXVY. Disponible en

https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/12317400001/FT_12317400001.html

Contiene 120 μg de la glicoproteína F recombinante del VRS subgrupo A estabilizada en su conformación prefusión (VRSPreF3) y el sistema Adyuvante AS01E. El adyuvante, potencia la respuesta inmune (humoral y celular) de la vacuna en personas mayores o con inmunodepresión.

La infección respiratoria aguda se definió como al menos dos síntomas o signos respiratorios o al menos un respiratorio y otro síntoma sistémico que duró al menos 24 horas. La ETRI se definió como al menos dos síntomas o signos respiratorios inferiores (incluyendo al menos un signo respiratorio inferior) o al menos tres síntomas respiratorios inferiores que duraron al menos 24 horas.

La eficacia evaluada mediante su estudio pivotal se basa en los datos de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) fase 3, doble ciego y controlado con placebo, que incluyó a casi 25.000 participantes inmunocompetentes de ≥ 60 años.

La eficacia de una dosis de la vacuna monovalente VRSPref3 adyuvada en la prevención de la infección del tracto respiratorio inferior sintomática asociada al VRS (ETRI-VRS), confirmada por laboratorio, al final de la primera temporada (6,7 meses) fue del 82,6 % (IC al 95% de 57.9-54.1) y para la ETRI- VRS grave del 94.1% (IC al 95% de 62,4-99.9). La vacuna tiene una alta eficacia en varios grupos de edad y en participantes con enfermedades coexistentes.

La eficacia de la vacuna fue similar con los subtipos A y B del VRS para la ETRI-VRS: 84,6% y 80.9% en la primera temporada y disminuyó para el subgrupo B al final de la segunda temporada 80,5% y 59,7% respectivamente.

La reactogenicidad de la vacuna fue mayor que placebo, tanto local como sistémica. Alrededor de un 61% de los participantes tuvieron reactogenicidad local (dolor, eritema, induración...) y un tercio efectos sistémicos (fatiga, mialgias, cefalea, fiebre...) pero la mayoría de los eventos adversos fueron leves – moderados y de una duración de unos 3-4 días.

En los resultados de la segunda temporada (17,8 meses) teniendo en cuenta la estacionalidad como covariable, una única dosis de vacuna demostró una eficacia del 67,2% (IC 95%: 48,2-80,0) frente a ETRI-VRS y del 78,8% (IC 95%: 52,6- 92,0) frente a ETRI-VRS grave. Esta eficacia se mantuvo en diferentes grupos etarios (60-69 y 70-79), y en pacientes con enfermedades crónicas (enfermedad respiratoria, cardíaca y endocrino- metabólicas crónicas) y para ambos subtipos del VRS.

La EMA solicitó a la compañía, una estimación de la eficacia vacunal sin tener en cuenta la estacionalidad como covariable, resultando la eficacia vacunal acumulada, al final de la segunda temporada completa (17,8 meses) del 74,5% frente a ETRI-VRS (IC95%: 60-84,5) y del 82,7% (IC 95%: 61,6-93,4) para formas graves de ETRI-VRS.

Recientemente, en la reunión anual CHEST 2024, se han presentado nuevos datos de eficacia de Arexvy durante tres temporadas completas (30,6 meses).

Los resultados indican que, después de una sola dosis de Arexvy, la eficacia acumulada durante tres temporadas completas de VRS, teniendo en cuenta la estacionalidad como covariable, fue clínicamente significativa, del 62,9% frente al VRS-LRTD (IC del 97,5%, 46,7-74,8) y del 67,4% contra el VRS-LRTD grave (IC del 95%, 42,4-82,7) en comparación con el placebo. Sin tener en cuenta la estacionalidad como covariable, la eficacia acumulada frente a VRS-LRTD fue del 69,1% (IC del 97,5%, 55,8-78,9) y frente a VRS-LRTD grave fue del 72,3% (IC del 95%, 51,3 -85,2).

De forma aislada, en la tercera temporada, frente al VRS-LRTD, la eficacia de la vacuna fue del 48,0% (IC del 95%, 8,7-72,0). En el caso de eficacia frente a VRS-LRTD grave, la eficacia es del 43.3% (IC del 95%, -45,3-81.3), que no es estadísticamente significativo.

Estos resultados incluyen la eficacia frente a los diferentes subtipos de VRS, en adultos con edad avanzada (70-79 años) y aquellos con ciertas condiciones médicas subyacentes.

A modo de resumen ver imagen (Figura 9)

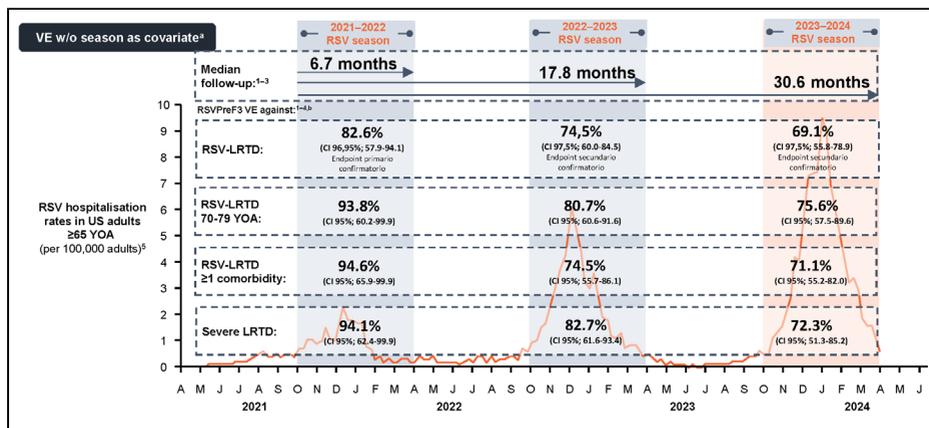


Figura 9 .RSVPreF3 OA has proven protection against RSV-LRTD in adults ≥ 60 YOA over three full RSV seasons. Fuente: <https://www.cdc.gov/respiratory-viruses/data/hospitalizations.html>. Accessed Sept 2024.

Se han realizado estudios clínicos que ponen de manifiesto que la vacuna se puede coadministrar con las vacunas antigripales, así como con la vacuna de Herpes zóster.

Recientemente, la EMA ha aprobado la inclusión en ficha técnica europea de AREXVY®, la coadministración con las diferentes vacunas de gripe incluida la adyuvada, no se ha considerado la necesidad de separar las dosis.

Los resultados recientes presentados por la compañía, muestran que la revacunación, dejando un intervalo de 24 meses, proporciona títulos de anticuerpos neutralizantes del VRS-A y VRS-B más altos en comparación con un intervalo de 12 meses y cuanto más bajos fuesen los títulos de anticuerpos neutralizantes del VRS-A y VRS-B a los 2 años desde de la primovacuna, mayores son las tasas de serorrespuesta después de la recibir la revacunación; conservándose perfiles de seguridad y reactividad comparables a los de la primera dosis.

En la reunión del ACIP de junio de 2024, se presentaron diversos estudios observacionales, de efectividad vacunal, realizados en EEUU a partir de las bases de datos de los CDC (Red IVY y VISION), de los Veteranos Americanos (VHSA) y de Medicare (en este caso específicamente en pacientes con enfermedad renal avanzada) en la primera temporada tras la introducción de las vacunas frente al VRS.

Los estudios demuestran que las vacunas protegen, en condiciones de vida real, contra la enfermedad grave por VRS (visitas a urgencias, hospitalizaciones...) a los ≥ 60 años con cifras similares a los ECA (aunque los criterios de valoración difieran) y muestran una efectividad vacunal en torno al 73-82% según estudios, sin apreciarse diferencias importantes de efectividad entre ambas vacunas estudiadas (RSVPreF3 adyuvada y RSVPreF)

2.1.3.- mRESVIA® (Vacuna de ARNm contra VRS)

mRESVIA es una vacuna basada en ARNm que codifica la glicoproteína F del VRS-A estabilizada en la conformación de prefusión mediante cambios en la secuencia de aminoácidos y anclada en la membrana. Contiene 50 μg de la vacuna de ARNm (nucleósidos modificados) para el VRS encapsulado en nanopartículas lipídicas, en formato de jeringa precargada.

Recientemente ha recibido la aprobación de la EMA, el 23 de agosto de 2024 y está indicada para la inmunización activa para prevenir la enfermedad del tracto respiratorio inferior (ETRI) causada por el VRS en adultos de ≥ 60 años de edad.

La eficacia ha sido probada en el ensayo pivotal de fase 2-3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, basado en casos (case-driven), donde se aleatorizaron 35.541 adultos de ≥ 60 años, en una proporción de 1:1 para recibir una dosis de ARNm-1345 (50 μg) o placebo. Las variables principales de eficacia fueron la prevención de un primer episodio de ETRI asociada al VRS con ≥ 2 o ≥ 3 síntomas entre los 14 días y los 12 meses después de la inyección. Un criterio de valoración secundario fue la prevención de la enfermedad respiratoria aguda (ERA).

Para el análisis primario establecido por protocolo y con una mediana de seguimiento de 3.7 meses, la eficacia de la vacuna fue del 83,7% (IC del 95,88%: 66,0 a 92,2) frente a la ETRI de ≥ 2 síntomas y del 82,4% (IC del 96,36%: 34,8 a 95,3) frente a la ETRI de ≥ 3 síntomas. La eficacia de la vacuna fue del 68,4% (IC del 95%: 50,9 a 79,7) frente a la ERA asociada al VRS. Se observó protección frente a ambos subtipos del VRS (A y B) y, fue consistente en todos los subgrupos definidos en función de la edad y las enfermedades coexistentes.

Al ser un estudio basado en casos, el análisis adicional de eficacia se definió cuando el 50% de los casos cumplió 6 meses de seguimiento (mediana de seguimiento 8,6 meses, intervalo 0,5-17,7 meses), la eficacia de la vacuna fue del 63,3% (IC del 95%: 48,7% a 73,7%) frente a la ETRI de ≥ 2 síntomas y del 63,0% (IC del 95%: 37,3% a 78,2%) frente a la ETRI de ≥ 3 síntomas.

El análisis extendido, cuando el 50% de los casos cumplió 12 meses de seguimiento (mediana de seguimiento 18,8 meses, intervalo 0,5-69,1 meses), la eficacia de la vacuna fue del 50,3% (IC del 95%: 37,5% a 60,7%) frente a la ETRI de ≥ 2 síntomas y del 49,9% (IC del 95%: 34,7% a 76,8%) frente a la ETRI de ≥ 3 síntomas.

A modo de resumen ver tabla (figura 10)

Analysis	Data cutoff	RSV Case surveillance period	Duration of efficacy follow-up		Purpose	Vaccine Efficacy (%CI)		
			Median	Range		RSV LRTD ≥ 2 symptoms	RSV LRTD ≥ 3 symptoms	RSV LRTD Associated Shortness of Breath
Primary	November 30, 2022	November 17, 2021 to November 30, 2022	3.7 months	15–379 days	<u>Per-protocol</u>	83.7% ^{1,2} (66.0, 92.2)	82.4% ^{1,2} (34.8, 95.3)	86.7% ³ (41.9, 97.0)
Additional	April 30, 2023	November 17, 2021 to April 30, 2023	8.6 months	15–530 days	>90% of participants with ≥ 6 months of safety follow-up	63.3% ² (48.7, 73.7)	61.1% ³ (34.7, 76.8)	74.6% ³ (50.7, 86.9)
Extendido March 2024	March 08, 2024	November 17, 2021 to March 08, 2024	18.8 months	15–830 days	>90% of participants followed for ≥ 12 months	50.3% ³ (37.5, 60.7)	49.9% ³ (27.8, 65.6)	56.7% ³ (33.1, 72.6)

Figura 10. Tabla resumen elaboración propia: Resultados eficacia y asegurada por temporadas de la vacuna mRESVIA. Fuentes: Wilson E, N Engl J Med. 2023 Dec 14;389(24):2233-2244. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38091530/>; Ficha Técnica mRESVIA https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mresvia-epar-product-information_en.pdf ;ACIP Meeting 26 de junio 2024. <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slide-2024-06-26-28/04-RSV-Adult-Das-508.pdf>

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor en la zona de inyección (55,9 %), fatiga (30,8 %), cefalea (26,7 %), mialgia (26,6 %) y artralgia (21,7 %). La aparición de la mayoría de las reacciones adversas locales y sistémicas tuvo lugar transcurridos de 1 a 2 días desde la inyección, y se resolvieron en 1 a 2 días después de su aparición. La mayoría de las reacciones adversas locales y sistémicas fueron de intensidad leve. Respecto a eventos de especial interés (AESI, por sus siglas en inglés), no hubo casos confirmados de miocarditis o pericarditis aguda en las personas que recibieron la vacuna en < 42 días después de la inyección. No se notificaron casos de encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM) o Síndrome de Guillain-Barré (SGB) con inicio dentro de la ventana de riesgo de 42 días.

mRESVIA demostró su inmunogenicidad y seguridad en la coadministración con vacunas frente a Covid 19 (ARNm) y gripe.

A los 12 meses de la vacunación, los anticuerpos neutralizantes para VRS-A y VRS-B seguían siendo detectables. La revacunación con mRESVIA a los 12 meses, provocó una respuesta de anticuerpos neutralizantes similar a la observada en la vacunación primaria (GMFR: 9.2), cumpliendo criterios de no inferioridad para los subtipos de VRS (VRS-A: 1,08 (0,99-1,17) y VRS-B: 0,91 (0,84-0,99))

2.2.- EVALUACIONES INTERNACIONALES

Las vacunas contra el VRS actualmente aprobadas para la inmunización activa están indicadas en población adulta mayor; las políticas de vacunación han sido formuladas con base en evidencia científica robusta y en colaboración con organizaciones de salud prominentes, destacando la importancia de la inmunización como una herramienta preventiva clave en la salud pública.

Dos de las **guías internacionales** más prestigiosas sobre el manejo y prevención de enfermedades respiratorias incluyen recomendaciones específicas al respecto:

- **La Guía GOLD 2024**, incluye la recomendación de vacunación contra el VRS en adultos de ≥ 60 años que presenten enfermedades respiratorias o cardíacas crónicas. En particular, se destaca la inclusión de esta recomendación para pacientes con EPOC, con un grado de evidencia A.
- **La guía GINA**, hace la misma recomendación basándose en la capacidad preventiva frente a las infecciones del tracto respiratorio agudo (IRA). En cuanto a la vacuna adyuvada frente al VRS, se ha demostrado que reduce la probabilidad de enfermedad del tracto respiratorio superior e inferior en adultos mayores de 60 años, incluyendo aquellos con comorbilidades como el asma.

Los **Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)** también recomiendan las nuevas vacunas frente al VRS para personas ≥ 60 años y/o con enfermedades cardíacas o pulmonares crónicas, identificándolas como los principales grupos de riesgo de complicaciones graves por la enfermedad.

El **Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP)** de los CDC de EE.UU. en Junio de 2024, recomienda una dosis única de cualquier vacuna frente al VRS aprobada por la FDA para todos los adulto con ≥ 75 años y para los adultos de 60-74 años con mayor riesgo de enfermedad grave por VRS. Destacan que los adultos con mayor riesgo de padecer una enfermedad grave por VRS son aquellos con enfermedades pulmonares o cardíacas crónicas, los inmunodeprimidos y los residentes en centros de cuidados a largo plazo, constituyendo estos grupos la población diana para la vacunación.

Desde los comités nacionales de asesores de inmunización de diversos países, conocidos como **NITAG**, se han establecido recomendaciones respecto a la vacunación contra el VSR para la población en general, dividida por tramos de edad. En este sentido, países como EE.UU., Austria, Polonia e Israel han recomendado la vacunación en población ≥ 60 años, mientras que Irlanda lo ha hecho para ≥ 65 años, y Reino Unido, Australia y Suecia para ≥ 75 años.

Asimismo, se han emitido recomendaciones de vacunación por NITAGs de varios países para grupos de riesgo, también segmentados por edad, Austria ha recomendado la vacunación para ≥ 18 años, Australia para aquellos de entre 60 y 74 años, y Bélgica, Noruega, Suecia y Chile para ≥ 60 años.

Disponemos de varios estudios observacionales realizados en EEUU en la temporada 2023-2024 que han evaluado la efectividad de las vacunas de proteínas recombinantes frente a hospitalización y mortalidad por VRS. Mostraron una efectividad en prevenir hospitalizaciones del 75% y 76% en personas de 60 a 74 años de edad y en personas de 75 años y mayores respectivamente.

2.3.- EVALUACIONES NACIONALES

En lo referente al territorio nacional español, varios expertos han expresado su opinión sobre las vacunas contra el VSR en adultos.

El grupo de **Neumoexpertos** recomienda la vacunación contra el VRS en adultos mayores de 60 años, especialmente aquellos con enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardiovascular crónica u otras condiciones que puedan afectar la función pulmonar, como la obesidad extrema o alteraciones neurológicas, enfermedad renal, diabetes, inmunosupresión o institucionalización. Coinciden concluyendo que, desde una perspectiva de salud pública, se considera que una indicación basada en la edad es la estrategia más recomendable, aunque el umbral de edad específico debe determinarse equilibrando la carga de enfermedad prevenida y los costos asociados de la intervención. Además, se debe ofrecer la vacunación contra el VRS al personal sanitario, dada su mayor exposición al virus y su potencial para transmitirlo a los pacientes.

La **Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG)** pone en valora la importancia de las medidas preventivas generales durante los brotes estacionales de invierno (higiene de la tos, uso de mascarillas, higiene de manos, distanciamiento físico...) y las específicas (vacunación), recomendando para la temporada 2024-2025 que todas las personas ≥ 75 años tengan la opción de recibir una dosis de vacuna frente al VRS, priorizando aquellas que presenten cardiopatía o neumopatía crónica, situaciones de fragilidad o estén institucionalizadas.

Desde la **Asociación Nacional de Enfermería y Vacunas (ANENVAC)**, se resalta la importancia de contar con una medida preventiva como la vacuna contra el VRS, que ha demostrado su eficacia y seguridad en ensayos clínicos y está autorizada por los organismos reguladores pertinentes. Se recomienda su utilización en todas aquellas personas identificadas como población objetivo para su administración, respetando los límites indicados en la ficha técnica.

El documento de Exposición presentado por las **Sociedades Científicas de Castilla La Mancha**, se enfatiza en la epidemiología y la gravedad de la enfermedad por VSR en los grupos de riesgo, proponiendo la vacunación como la estrategia más efectiva para reducir el riesgo de enfermedad, respaldada por estrategias de Salud Pública eficaces. Se recomienda encarecidamente que las personas ≥ 60 años prioricen su salud considerando la vacunación contra el VRS como parte integral de su estilo de vida saludable y su calendario de vacunación ideal contra la neumonía.

El **Comité de COVID y de patógenos emergentes del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid (ICOMEM)**, reconocen el VRS como un problema de salud pública de primera magnitud y han considerado importante contribuir a dar visión de los nuevos conocimientos y recursos para afrontar esta infección mediante un documento consenso en formato de preguntas y respuestas, aunque no se han posicionado en la recomendación de ninguna estrategia de vacunación en particular.

Desde **Andalucía, las Sociedades Científicas** consideran crucial la implementación de nuevas estrategias basadas en las últimas novedades vacunales mencionadas, definiendo el papel de estas alternativas de cara a las próximas temporadas. Para lograrlo, es imperativo desarrollar un sistema de vigilancia epidemiológica dirigido, aumentar la disponibilidad de herramientas diagnósticas en todos los niveles asistenciales y fomentar actividades de investigación por parte de las sociedades científicas involucradas.

2.4.- VACUNAS EN DESARROLLO

Un amplio abanico de vacunas y anticuerpos monoclonales se encuentran en diferentes fases de desarrollo clínico, lo podemos ver de forma resumida en el portal web PATH (figura 11), abarcando un perfil de pacientes y edades diverso, así como distintos enfoques en cuanto a la proteína viral objetivo antigénico (figura 12)

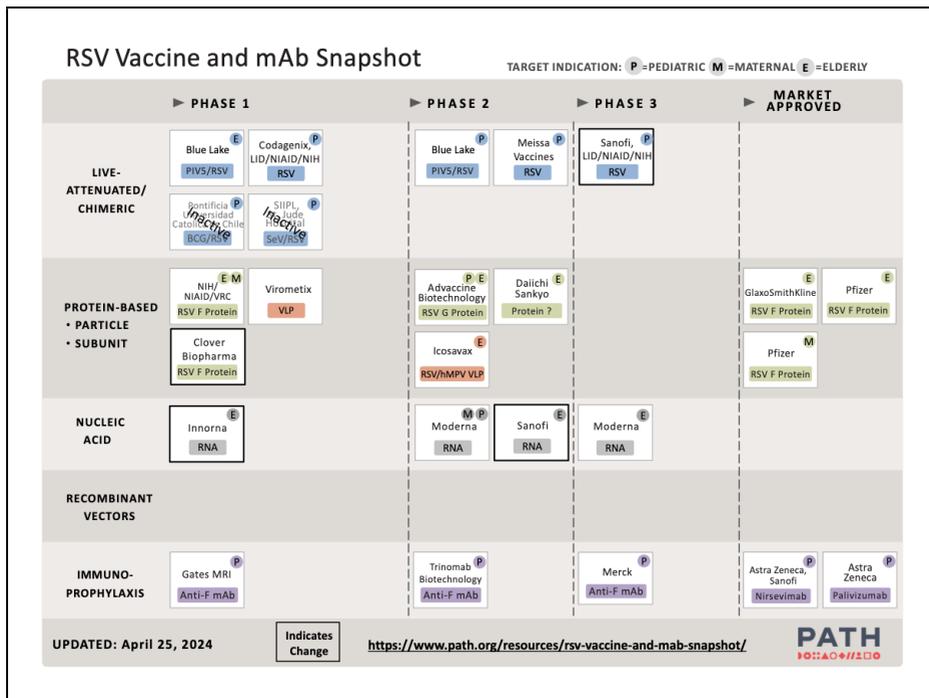


Figura 11. Vacunas frente al VRS en fase de desarrollo (tomado del portal web PATH. última actualización Abril, 2024)

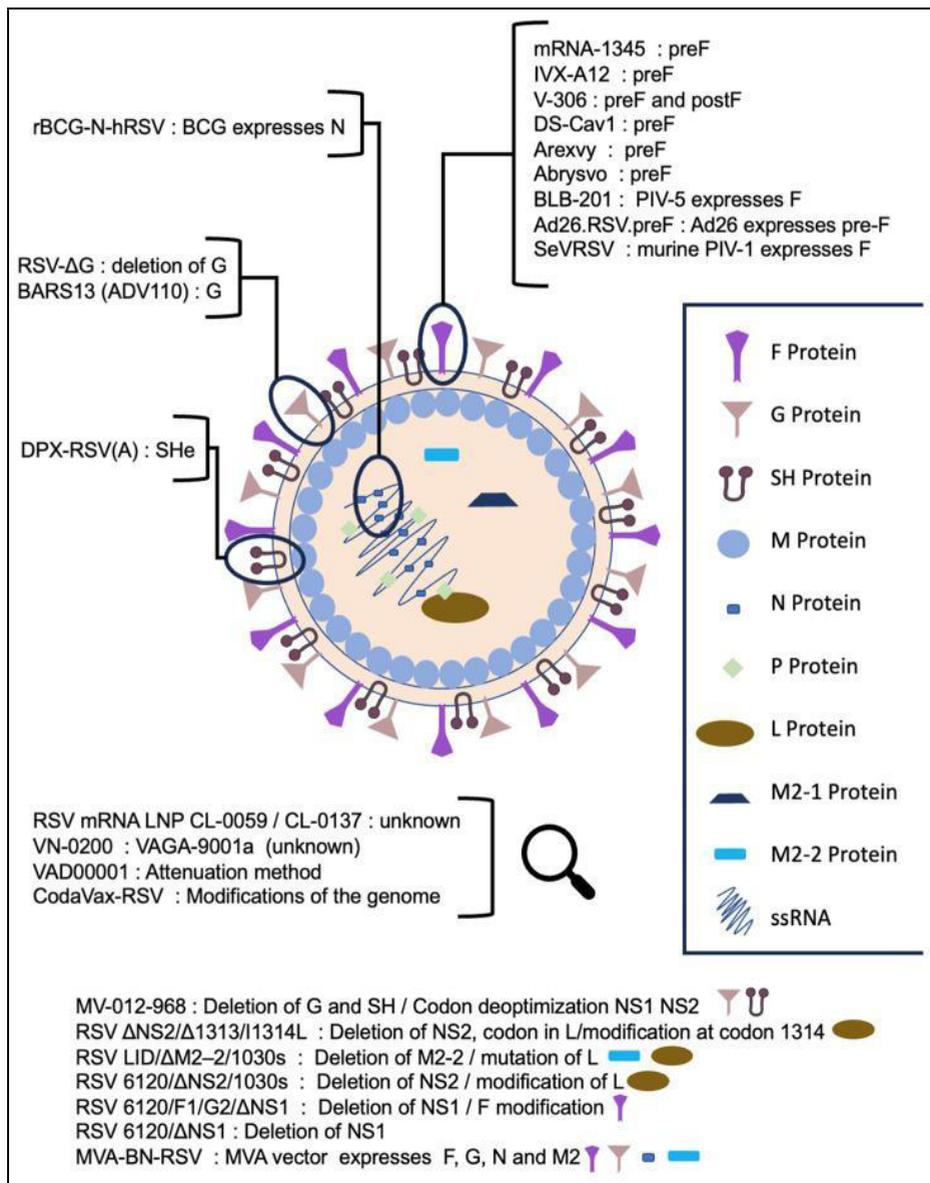


Figura 12. Objetivo antigénico de las diferentes vacunas en desarrollo frente al VRS (con permiso del autor)

2.5.- EVALUACIONES DEL BENEFICIO CLÍNICO

A continuación, se muestra la información disponible sobre el beneficio clínico de las vacunas frente al VRS en la población adulta.

- Vacuna VRSPreF3 OA:
 - Se observó una alta eficacia de la vacuna en varios grupos de edad y en participantes con enfermedades coexistentes. Así, la eficacia vacunal fue consistentemente alta entre los participantes de 70 a 79 años (93,8%), personas pre-frágiles (92,9%) y aquellos con condiciones coexistentes (94,6%).
 - La eficacia durante 2 temporadas de una primera dosis seguida de revacunación fue del 67,1% (IC del 97,5 %: 48,1-80,0%) contra la enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VRS y del 78,8% (IC del 95 %: 52,5-92,0 %) contra la enfermedad grave del tracto respiratorio inferior asociada al VRS.
- Vacuna VRSpreF:
 - Ha demostrado, en adultos de edad ≥ 60 años, una eficacia en la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VRS (confirmada por VRS) con al menos dos signos o síntomas del 66,7% y del 85,7% en la enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VRS con al menos tres signos o síntomas, durante una temporada (duración media de la vigilancia fue de 7 meses). En el caso de la enfermedad respiratoria aguda, la eficacia vacunal fue del 62.1% (IC del 95%: 37,1-77,9%). Sin embargo, este estudio no tuvo el poder para estimar la eficacia contra las formas graves de la infección.
 - Por otra parte, se ha observado que la vacuna VRSpreF se puede coadministrar de forma segura, en una población de adultos mayores, con la vacuna inactivada contra la influenza estacional, y que las respuestas inmunitarias cumplen el criterio de valoración de inmunogenicidad para la no inferioridad de ambas vacunas.
- Vacuna mRNA-1345:
 - Ha conseguido una eficacia contra la enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VRS con al menos 2 signos o síntomas del 83,7% (IC del 95,88%: 66,0 a 92,2%) y del 82,4% (IC del 96,36%: 34,8-95,3%) contra la enfermedad con al menos 3 signos o síntomas.
 - La eficacia de la vacuna fue del 68,4% (IC del 95%: 50,9-79,7%) contra la enfermedad respiratoria aguda asociada al VRS. Se observó protección contra ambos subtipos de VRS (A y B) y, en general, fue consistente en todos los subgrupos definidos según la edad y las enfermedades asociadas.

En todos los estudios el perfil de reactogenicidad y seguridad fueron aceptables, sin problemas de seguridad evidentes. Adicionalmente, en un registro de eventos adversos ocurridos en pacientes que recibieron las vacunas VRSPreF3 y VRSpreF después de su aprobación, los hallazgos de seguridad fueron consistentes con los de los datos de seguridad recopilados en los ensayos clínicos previos a la autorización.

3. REPERCUSIONES E IMPACTO DE LA VACUNA DEL VRS EN LAS INFECCIONES BACTERIANAS Y LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

3.1.- DIMENSIONES

Las complicaciones debidas a la infección por VRS incluyen coinfección bacteriana hasta en un 29% de los pacientes adultos hospitalizados por neumonía por VRS, siendo los patógenos más comunes el *Streptococcus pneumoniae*, el *Haemophilus influenzae* y el *Staphylococcus aureus*. Esta tasa de coinfección es aún mayor que en los pacientes con infección por el virus influenza, estimada en un 20%. La infección por VRS también puede complicarse con eventos cardiovasculares, incluyendo síndrome coronario agudo, empeorando la función cardíaca e incrementando el desarrollo de arritmias cardíacas en un 14-22%. Aun así, la complicación más importante es una pérdida funcional aguda, que se ha asociado con una reducción a corto y largo plazo en la calidad de vida que puede durar meses.

3.2.- IMPORTANCIA DE LAS PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO RÁPIDO

El diagnóstico clínico de las infecciones respiratorias no permite diferenciar entre infecciones víricas y bacterianas, ya que los signos y síntomas no son específicos. Por otra parte, esta incertidumbre diagnóstica conlleva el uso inapropiado y abusivo de antibióticos en situaciones en que son innecesarios.

La posibilidad de disponer de pruebas diagnósticas en el lugar de atención del paciente (POC, point of care) permitiría disminuir esa incertidumbre mejorando el diagnóstico de las infecciones más prevalentes, evitando el uso de antibióticos en infecciones víricas, disminuyendo la transmisión de infecciones por la posibilidad de aislamiento precoz de los pacientes infectados y la toma de medidas de protección individual, además de lo que supondría la disminución de la sobrecarga de la atención sanitaria en todos los niveles asistenciales en períodos epidémicos.

Las características que definen los POC son:

- Deben realizarse en muestras no invasivas
- No deben requerir equipamiento complejo
- No sea necesario personal altamente cualificado
- Interpretación fácil de los resultados
- Tiempo de respuesta que no supere el tiempo de consulta
- No tenga requerimientos especiales de bioseguridad

Hasta ahora, los POC de que se disponía para el diagnóstico de patología infecciosa eran los basados en la detección de antígenos, básicamente inmunocromatografías (ICC). Estos funcionan bien en población pediátrica por la elevada carga viral en las muestras clínicas, lo que mejora su sensibilidad. No ocurre lo mismo en población mayor de 65 años, que, aunque con buenos datos de especificidad, su sensibilidad no es adecuada para virus Influenza A y B y VRS.

Actualmente se han desarrollado técnicas de amplificación de ácido nucleico (TAAN) en entornos POC que mejoran el rendimiento diagnóstico de las pruebas de detección de antígenos. Dos tipos de TAAN están disponibles:

- Técnicas de PCR en tiempo real (RT-PCR)
- Técnicas de amplificación isotérmica (LAMP)

Contamos con plataformas exentas de CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) que permiten la detección conjunta de virus Influenza A y B, VRS y SARS-CoV2, que simplifican el diagnóstico sindrómico en un tiempo que oscila entre 20 y 45 minutos:

- ID NOWTM de Abbott
- GeneXpert de Cepheid
- Cobas® Liat® de Roche Molecular Diagnostics

Para asegurarnos el máximo rendimientos de estas técnicas debemos contar con la adecuada toma de la muestra de exudado nasofaríngeo con hisopo flocado, junto con la implementación de protocolos clínicos que precisen a quien realizar los procedimientos y algoritmos de manejo clínico

que deberían cortar cadenas de transmisión, evitar el uso de antibióticos y disminuir la sobrecarga asistencial.

Por otra parte, estos procedimientos deberían estar sometidos a los estándares de calidad de cualquier otra prueba diagnóstica, se deben realizar controles para asegurar la fiabilidad y seguridad de los ensayos. Los resultados deben ser registrados para, entre otros aspectos, conocer la circulación de los diferentes patógenos por parte de Salud Pública.

3.3.- CORRELACIÓN DE LAS COMPLICACIONES DEL VRS CON LAS INFECCIONES BACTERIANAS

Una de las complicaciones de las infecciones víricas respiratorias es la coinfección bacteriana que ocurre en hasta el 29% de los adultos hospitalizados por neumonía por VRS. Esta tasa de coinfección es incluso más alta que en los pacientes con gripe, estimada en un 20%

La coinfección con bacterias puede contribuir a una enfermedad grave, precisando ingreso en UCI, y a una mayor mortalidad en los pacientes, siendo mayor que con la infección viral o bacteriana sola. Se deben hacer más esfuerzos para comprender las interacciones entre las coinfecciones virales y bacterianas para mejorar los resultados de los pacientes.

Los patógenos bacterianos más comunes implicados son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Moraxella catarrhalis*. Los virus respiratorios coinfectados con estreptococos no neumocócicos o *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina se asociaron con la tasa de mortalidad más alta.

Las interacciones entre virus y bacterias podrían producir una alteración del aclaramiento mucociliar, una mayor unión bacteriana, cambios en la expresión de los receptores del tracto respiratorio, una respuesta inmune desregulada y una disminución del aclaramiento bacteriano. También hay evidencia de que una infección bacteriana o un microbioma alterado en el tracto respiratorio pueden potenciar una infección viral posterior. Por lo tanto, las complejas interacciones patógeno-huésped en pacientes con coinfección viral-bacteriana pueden provocar resultados adversos graves. La proteína G del VRS actúa como receptor del neumococo en las células infectadas por el virus.

Frecuentemente se prescriben antibióticos innecesariamente para el tratamiento del VRS. Dichos tratamientos afectan la resistencia a los antibióticos en futuras infecciones bacterianas de los pacientes tratados y de la población general. El tratamiento con antibióticos innecesarios en pacientes con VRS puede atribuirse en gran medida a la percepción de los médicos sobre la gravedad de los pacientes.

Como la infección respiratoria aguda (IRA) por coinfección VRS-bacteriana puede provocar una mayor morbilidad y mortalidad entre los adultos mayores hospitalizados, es necesario evaluar e implementar estrategias de vacunación. Además, los profesionales de la medicina deben realizar una detección exhaustiva y sistemática del VRS y de coinfecciones bacterianas en pacientes adultos hospitalizados con infección respiratoria aguda, particularmente en sujetos de edad avanzada.

Ante un paciente hospitalizado, especialmente en pacientes con IRA grave, que reciben ventilación mecánica invasiva o en pacientes con neutrofilia, habrá que considerar la coinfección.

Wongsurakiat y colaboradores señalan en su estudio que los macrólidos se incluyeron en los regímenes antibióticos iniciales en el 45% de los pacientes, pero no se obtuvo efecto beneficioso de los macrólidos sobre la mortalidad y los días libres de hospital en pacientes con VRS-IRA primaria.

Los datos sobre el uso de los antibióticos en la coinfección VRS-bacteriana son escasos y es necesario hacer más estudios sobre el uso y tipo de antibióticos utilizados las coinfecciones VRS-bacteriana.

3.4.- INFECCIÓN POR VRS Y USO DE ANTIBIÓTICOS. IMPACTO EN LAS RESISTENCIAS A LOS ANTIMICROBIANOS

Las infecciones respiratorias suponen el motivo más frecuente de consulta para el médico de familia, siendo también la causa más habitual de prescripción antibiótica en España, tanto en población adulta como en niños. Las guías de práctica clínica, aconsejan no usar antibióticos en el resfriado común o la bronquitis aguda, ya que en estos procesos su beneficio es muy marginal. No obstante, la coinfección de VRS está descrita con la infección neumocócica o estafilocócica y menos frecuente, aunque posible con el meningococo; siendo necesario investigar la posibilidad de esta coinfección e iniciar el tratamiento antibiótico lo más precozmente posible, para evitar la situación de considerable riesgo vital para el paciente.

Intervenciones en las consultas de medicina, como el uso de técnicas de diagnóstico rápido (TDR), la prescripción diferida de los antibióticos o la información adecuada a los pacientes unido a la entrega de material escrito, pueden ser útiles para promover un uso más racional de antibióticos, reduciendo la elevada prescripción innecesaria (85-90%), que según la OMS sólo está justificada en el 15-20% de las infecciones respiratorias. Otra intervención importante para abordar este desafío de salud pública, *“El Plan de Lucha contra la Resistencia a los antimicrobianos (PRAN)”* lo constituyen las vacunas.

En un informe de 2016, O’Neill propuso que la vacunación podría “reducir la cantidad de infecciones bacterianas que necesitaban antibióticos”, “reducir la cantidad de infecciones resistentes a estos fármacos” y “reducir la cantidad de prescripción innecesaria de antimicrobianos administrados para procesos virales”. El informe destaca la importancia de las vacunas en las infecciones respiratorias, debido a la gran cantidad de vacunas disponibles actualmente frente a los virus respiratorios y la “elevada prescripción de antibióticos innecesaria” para los síntomas respiratorios.

La revisión bibliográfica realizada aporta escasos datos en relación con “el impacto de la vacunación frente a virus respiratorios y la reducción de la resistencia a los antimicrobianos (RAM)”. Destacar el artículo de Atkins y colaboradores, en el cual señalan 2 vías por las que las vacunas pueden afectar a la (RAM):

1. Actuando directamente y reduciendo el número de casos de enfermedades resistentes adquiridas y transmitidas en la población.
2. E indirectamente disminuyendo el uso de antibióticos, lo que a su vez reduce la exposición de muchas especies bacterianas a estas moléculas, disminuyendo la presión selectiva que pueda generar resistencia.

Proponen para predecir el impacto directo de las vacunas (la eficacia de una vacuna contra la resistencia a los antibióticos), que es preciso evaluar criterios de valoración de RAM dentro de estudios de casos controles para las vacunas existentes y de ensayos clínicos con suficiente potencia para las nuevas vacunas. Y para predecir el impacto indirecto de las vacunas, debe valorarse por un lado la reducción en el uso de antibióticos asociada a la implementación de la vacuna y, por otro la disminución de la RAM de las bacterias circundantes a consecuencia de esta implementación.

Atkins y colaboradores recomiendan como líneas de investigación estimar el número de ciclos de antibióticos atribuibles a patógenos como el VRS y por otro lado integrar los resultados del uso de los antibióticos en los ensayos para posibles vacunas, como es el caso de la vacuna frente al VRS.

4. ESTRATEGIA PROPUESTA DE UTILIZACIÓN DE VACUNACIÓN FRENTE VRS EN ADULTO

4.1.- POBLACIÓN DIANA

Con la evidencia actual para cualquiera de las vacunas frente al VRS aprobadas por la EMA, al objeto de maximizar la vacunación entre las personas con mayor probabilidad de beneficiarse, mientras se obtienen datos de seguridad adicionales, se recomienda para:

- Todos los adultos con ≥ 75 años
- Institucionalizados en residencias o centros sociosanitarios de corta o media estancia con un índice de fragilidad elevado
- Adultos de 60-74 años con mayor riesgo de enfermedad grave por VRS, considerándose a estos, a todos aquellos con:
 - Enfermedades pulmonares
 - Enfermedad cardíaca grave
 - Inmunidad debilitada, según grado de inmunosupresión, siendo mayor riesgo en los receptores de trasplante de médula ósea y estando estrechamente relacionado con el tiempo de después de trasplante de médula ósea, así como pacientes con cáncer, especialmente con leucemia y personas con infección por VIH

4.2.- OPTIMIZACIÓN DEL MOMENTO DE LA VACUNACIÓN Y COBERTURA DE INMUNIZACIÓN.

4.2.1.- OPTIMIZACIÓN

Los parámetros a tener en cuenta en relación a la **optimización del momento** de vacunación, serán:

- **Estacionalidad:** Se dispone de datos de eficacia por vacunas según estacionalidad y sin estacionalidad. La estacionalidad nos permitiría mejorar las coberturas haciéndolas coincidir con campañas de vacunación ya consolidadas en el tiempo como puede ser la vacunación de la gripe.
- **Coadministración:** Actualmente se dispone de evidencia sobre la coadministración de las diferentes vacunas aprobadas por la EMA frente al VRS, siendo este un parámetro muy valorado por la población a la hora de recibir diferentes vacunas en distintas localizaciones en una misma cita.

4.2.2.- COBERTURAS

Son múltiples los factores que influyen en los individuos a la hora de tomar la decisión de vacunarse, pudiéndose resumir en:

- Accesibilidad al lugar de vacunación, tanto en horario disponible, como localización geográfica.
- La experiencia de vacunación: el uso de protocolos que mejoren la calidad de esta, donde se incluyan encuestas de satisfacción para obtener un feed-back que sirva para solucionar problemáticas o conocer los puntos fuertes del servicio.
- Puesta en marcha de recordatorios de programas de vacunación, dirigidos a la población adulta, a través de distintos medios, de mayor a menor impacto: visitas domiciliarias, llamadas telefónicas personalizadas, entrevistas cara a cara y cartas.
- Información suficiente, válida y oportuna, apoyada en materiales didácticos, cuya estética y contenido sean llamativos y fáciles de comprender. La accesibilidad de la información a través de dispositivos digitales, como plataformas digitales: un ejemplo es Vaccines Today, con todo tipo de información contrastada por expertos, experiencias de pacientes y videos con entrevistas a expertos. Así como aplicaciones móviles, dirigidas a pacientes y profesionales

sanitarios, donde se proporcione información relacionada, aumentando sus conocimientos, su intención y confianza en la vacunación. Los recordatorios, divulgación y colaboraciones entre grupos de sanitarios y la comunidad, junto con otras partes que se involucren como farmacias pueden mejorar las coberturas.

- Consultas de consejo breve sobre vacunación en adulto de aproximadamente 3 minutos, han demostrado aumento de aceptación y cobertura de hasta el 57%. Abordar la reticencia vacunal basada en el diálogo, donde se comprendan los motivos de no vacunación y se facilite la información correcta.
- Formación y actualización de conocimientos de profesionales de la medicina y enfermería. Es fundamental que estas dos profesiones sanitarias informen a sus pacientes y recomienden la vacunación. Si el profesional sanitario no está formado y convencido de la utilidad de la recomendación, no la realizará
- Educar a la población en su propio autocuidado, incluyendo la vacunación entre los estilos de vida saludables, compartiendo la responsabilidad de su propia salud y bienestar y la mejora de la calidad de vida mediante la prevención, en este caso con las vacunaciones.

4.3.- ESTRATEGIA DE VACUNACIÓN

En el diseño e implementación de las estrategias de vacunación, deben participar todos los profesionales implicados en el desarrollo de campañas y programas, incluyendo entre estos profesionales de atención primaria, ya que estos son, y especialmente los profesionales de enfermería, los que los van a desarrollar y conocen mejor que nadie las características y posibilidades de la atención primaria a la hora de añadir una nueva vacuna.

4.3.1.- MOMENTO DE VACUNACIÓN

La vacuna frente al VRS en adultos, se puede administrar en cualquier momento del año, pero se tendrá mayores beneficios si se administra en el periodo habitual de circulación del VRS en España, coincidente en otoño-invierno. Hemos de tener en cuenta que tras la pandemia de COVID19, este patrón sufrió alteraciones, así pues en el 2020 se observó una ausencia de circulación, seguida con una presentación de onda epidémica tardía sin precedentes en la primavera-verano de 2021. En el trabajo realizado por Puma-Oguin y col, publicado en el boletín epidemiológico semana 2024;32(1), se ha demostrado el restablecimiento de la circulación de VRS en las temporadas 2021-2022 y 2022-23 con una estacionalidad cercana al patrón de circulación habitual del virus en España, con picos de máxima positividad en las semanas 47 de ambas temporadas, entre la última semana de un año y la primera semana del siguiente año.

4.3.2.- ESQUEMA VACUNAL

Actualmente el ACIP recomienda en adultos que reúnan los requisitos, una dosis única de la vacuna contra el VRS. En el caso de que ya hayan recibido ya una dosis de la vacuna, no deben recibir otra dosis. La dosis única proporcionará protección durante al menos dos temporadas. El ACIP evaluará en el futuro la necesidad de dosis adicionales de la vacuna contra el VRS; actualizando las recomendaciones según sea necesario.

4.3.3.- LUGAR DE ADMINISTRACIÓN

Se ha de administrar por vía intramuscular, siendo la región deltoidea de la parte superior del brazo, la más recomendada. No administrar la vacuna contra el VRS por vía intravenosa, intradérmica o subcutánea.

4.3.4.- COADMINISTRACIÓN

Actualmente, la administración conjunta de vacunas contra el VRS con otras vacunas para adultos durante la misma visita es aceptable, aunque los datos disponibles sobre la inmunogenicidad de la administración conjunta, son limitados.

Según consta en ficha técnica, en el momento actual:

- **Arexvy** se puede administrar de forma concomitante con la vacuna frente a la gripe estacional (tetraivalente, dosis estándar, no adyuvada, inactivada). En un estudio aleatorizado en adultos de 60 años de edad y mayores, se cumplieron los criterios de no-inferioridad de las respuestas inmunes en el grupo de coadministración en comparación con el grupo de administración por separado. Sin embargo, se observaron títulos de anticuerpos neutralizantes para VRS-A y B inferiores y títulos de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación para la gripe A y B inferiores cuando se coadministraron Arexvy y la vacuna antigripal estacional inactivada que cuando se administraron por separado. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. No hay datos sobre la coadministración con vacunas frente a la gripe estacional de dosis alta o adyuvadas.

A fecha del 3 de Julio, según el Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias, disponible en <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/rsv/hcp/older-adults.html> y consultado el 06/10/2024, faltan datos sobre la seguridad de la administración conjunta con otras vacunas que podrían recomendarse para personas en este grupo de edad, como las vacunas contra la COVID-19; las vacunas antineumocócicas; las vacunas contra el tétanos, la difteria y la tosferina para adultos. Se ha demostrado la coadministración de RSVPreF3 OA y RZV (vacuna frente al herpes zoster de GSK (ambos con adyuvante AS01), no inferioridad de las respuestas humorales en comparación con la administración secuencial, con un perfil aceptable de reactividad/seguridad, sin ningún efecto clínicamente significativo.

- **Abrysvo** se puede administrar de forma concomitante con la vacuna frente a la gripe estacional (QIV, antígeno de superficie, inactivada, adyuvada). En un estudio aleatorizado en adultos de 65 años de edad y mayores, se cumplieron los criterios de no inferioridad de las respuestas inmunes en el grupo de coadministración en comparación con el grupo de administración por separado. Sin embargo, se observaron títulos de anticuerpos neutralizantes para VRS A y B inferiores y títulos de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación para la gripe A y B inferiores cuando se administró de forma concomitante Abrysvo y la vacuna frente a la gripe estacional inactivada y adyuvada, que cuando se administraron por separado. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. Se recomienda un intervalo mínimo de dos semanas, entre la administración de Abrysvo y la administración de la vacuna frente al tétanos, la difteria y la tosferina acelular (Tdap). No hubo problemas de seguridad cuando Abrysvo se administró de forma concomitante con Tdap en mujeres sanas no embarazadas. Las respuestas inmunes a VRS-A, VRS-B, difteria y tétanos en coadministración no fueron inferiores a las inducidas por ambas vacunas administradas por separado. No obstante, la respuesta inmune al componente de la tosferina fue inferior en coadministración en comparación con la administración separada y no cumplió los criterios de no inferioridad. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

- **mRESVIA**, no se ha estudiado la administración concomitante con otras vacunas.

Al decidir si se deben administrar conjuntamente otras vacunas con una vacuna contra el VRS, los profesionales de la salud deben considerar si el paciente está al día con las vacunas recomendadas actualmente, la viabilidad de que el paciente regrese para recibir dosis adicionales de la vacuna, el riesgo de contraer una enfermedad prevenible por vacunas, los perfiles de reactividad de la vacuna y las preferencias del paciente. El seguimiento posterior a la autorización de la eficacia y la seguridad de las vacunas contra el VRS administradas conjuntamente con otras vacunas proporcionará una orientación más directa.

4.3.5.- ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Las prácticas adecuadas de almacenamiento y manipulación de la vacuna frente a VRS desempeña un papel importante en la protección, siendo específicas para cada uno de los productos.

4.3.5.1. AREXVY de GSK:

Se suministra en dos viales que deben reconstituirse antes de su administración. Un vial contiene un componente antigénico liofilizado y el segundo es una suspensión adyuvante diluyente líquida.

Antes de la reconstitución:

- Conserve la vacuna y el diluyente refrigerados entre 2 °C y 8 °C
- Nunca congele la vacuna ni el diluyente.
- Proteger el vial de la luz.

Después de la reconstitución:

- Administre la vacuna inmediatamente; debe prepararla sólo cuando esté lista para su uso.
- Si no se administra inmediatamente la vacuna, existen algunas pequeñas diferencias en el almacenamiento:
- Conserve la solución reconstituida refrigerada entre 2 °C y 8 °C o a temperatura ambiente hasta 25°C
 - Nunca congele la vacuna reconstituida
 - Protegerlo de la luz.
- Una vez que haya reconstituido la vacuna, se DEBE utilizar dentro de las 4 horas, de lo contrario, deséchela.

4.3.5.2. ABRYVVO de Pfizer:

Se suministra en un kit con tres componentes: un vial de componente de antígeno liofilizado, una jeringa precargada que contiene el componente diluyente de agua estéril y un adaptador para viales.

Antes de la reconstitución:

- Conserve la vacuna y el diluyente refrigerados entre 2 °C y 8 °C
- Nunca congele la vacuna ni el diluyente.

Después de la reconstitución:

- Administrar la vacuna inmediatamente; se debe preparar la vacuna sólo cuando esté lista para su uso. Si no se administra la vacuna inmediatamente:
 - Guarde la vacuna reconstituida **SÓLO a temperatura ambiente** [15 °C a 30 °C
 - **NO refrigerar.**
 - Nunca congele la vacuna ni el diluyente.
 - Una vez que haya reconstituido la vacuna, se DEBE de utilizar dentro de las primeras 4 horas, de lo contrario deséchela.

4.3.5.3. mRESVIA de Moderna:

Durante el almacenamiento, minimice la exposición a la luz ambiental y evite la exposición a luz solar directa y a la luz ultravioleta.

Almacenamiento congelado

Conservar congelado entre -40°C y -15°C

Almacenamiento después de la descongelación

Almacenamiento entre 2°C y 8°C. Las jeringas de plástico precargadas se pueden almacenar refrigeradas entre 2°C y 8°C hasta 30 días antes de su uso.

Almacenamiento entre 8°C y 25°C. Las jeringas de plástico precargadas se pueden conservar a esa temperatura durante un total de 24 horas después de sacarlas del refrigerador (no agitar); en caso de no utilizarlas transcurrido ese tiempo, desecharlas (las jeringas no se deben devolver al refrigerador después de descongelarlas a temperatura ambiente)

4.3.6.- NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

La sospecha de reacciones adversas posteriores a la vacunación contra el VSR en adulto, DEBEN notificarse al sistema español de farmacovigilancia de medicamento de uso humano, a través del formulario electrónico disponible en la siguiente dirección web: <https://www.notificaram.es/Pages/CCAA.aspx#no-back-button>

4.4.- DISEÑO DE MEDIDAS DE SEGUIMIENTO DEL IMPACTO DE LA IMPLANTACIÓN

Los resultados de los estudios sobre la efectividad de las vacunas en adultos frente al VRS son fundamentales para la toma de decisiones sobre política nacional de salud pública, para lo que se recomienda la elaboración de estudios de observación, teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

- Grupo de edad
- Grupo de riesgo
- Entorno de riesgo
- Consecuencias
- Vacuna
- Dosis de la vacuna (esquema principal, dosis adicionales, tiempo transcurridos desde la última dosis)

Los objetivos de estos posibles estudios observacionales, han de:

- Evaluar la efectividad de la vacuna contra el VRS en población adulta clave y frente a resultados graves
- Brindar datos oportunos para evaluar la efectividad de posibles recomendaciones
- Comunicar los resultados a los encargados de formular políticas sanitarias, a la comunidad científica, al público en general y otras partes interesadas.

5. CONCLUSIONES

5.1.- CARGA DE LA ENFERMEDAD

La infección por el VRS es la segunda causa principal de muerte por infecciones respiratorias del tracto respiratorio inferior en todas las edades y presenta una alta incidencia en adultos mayores de 70 años con un aumento de la susceptibilidad con la edad, debido al deterioro del sistema inmunológico y a la presencia de comorbilidades.

Se trata de un proceso que comparte síntomas comunes con otras enfermedades respiratorias víricas, que dificulta el diagnóstico clínico preciso, especialmente en los primeros estadios, debido a la falta de especificidad de los síntomas.

Los adultos mayores, sobre todo aquellos que se encuentran institucionalizados en instalaciones de cuidado a largo plazo representan un grupo de alto riesgo de complicaciones. En personas inmunocomprometidas, la infección por VRS, se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas, en función del grado de inmunosupresión. Así mismo, aquellos con enfermedades cardíacas o pulmonares subyacentes, son más propensos a sufrir complicaciones graves por VRS, precisando en muchos casos hospitalización, por causa de la infección.

Por todo ello, la infección por VRS, representa un problema de salud pública importante con gran impacto en la morbilidad, mortalidad y coste asociado al uso del sistema sanitario, que hace que dicha enfermedad pase de ser una enfermedad grave en niños, a tener que considerarla también un importante problema de salud de personas mayores.

5.2.- VACUNAS FRENTE A VRS

En la actualidad disponemos de tres vacunas aprobadas por la EMA: VRSPreF3 OA (Abrysvo®) , VRSPreF (AREXVY®) y mRNA-1345 (mRESVIA®), que han demostrado su eficacia en la prevención de la infección del tracto respiratorio inferior sintomática asociada al VRS (ETRI-VRS) y presentan en todos los estudios un perfil de reactogenicidad y seguridad aceptables, sin problemas de seguridad evidentes.

Las vacunas contra el VRS actualmente aprobadas para la inmunización activa están indicadas en población adulta mayor con las políticas de vacunación que han sido formuladas con base en evidencia científica robusta y en colaboración con organizaciones de salud prominentes, destacando la importancia de la inmunización como una herramienta preventiva clave en la salud pública.

Dos de las guías internacionales más prestigiosas sobre el manejo y prevención de enfermedades respiratorias, así como desde distintos grupos de expertos tanto nacionales como internacionales, recomiendan encarecidamente que las personas ≥ 60 años prioricen su salud considerando la vacunación contra el VRS como parte integral de su estilo de vida saludable.

Además existe un amplio abanico de vacunas y anticuerpos monoclonales que se encuentran en diferentes fases de desarrollo clínico, que abarca un perfil variado de pacientes y edades, con distintos enfoques en cuanto a la proteína viral objetivo antigénico.

5.3.- REPERCUSIONES E IMPACTO DE LA VACUNA DEL VRS EN LAS INFECCIONES BACTERIANAS Y LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

La coinfección con bacterias en adultos, ocurre en un 29% de los casos y puede contribuir a una enfermedad grave, a una mayor mortalidad y a agravar el problema de la resistencia a los antimicrobianos (RAM).

La posibilidad de disponer de pruebas diagnósticas en el lugar de atención del paciente (POC, point of care) permitiría disminuir la incertidumbre mejorando el diagnóstico de las infecciones más prevalentes, evitando el uso de antibióticos en infecciones víricas, disminuyendo la transmisión de infecciones por la posibilidad de aislamiento precoz de los pacientes infectados y la toma de medidas de protección individual, además de lo que supondría la disminución de la sobrecarga de la atención sanitaria en todos los niveles asistenciales en períodos epidémicos.

El uso de POC es imprescindible para evitar el uso de antibióticos innecesarios y cortar la cadena de transmisión.

Las vacunas encuentran su lugar para hacer frente a las RAM y mortalidad precoz. Es recomendable líneas de investigación que estimen el número de ciclos de antibióticos atribuibles al VRS e integrar el uso de los antibióticos en los ensayos llevados a cabo para las vacunas del VRS.

5.4.- ESTRATEGIA PROPUESTA DE UTILIZACIÓN DE VACUNACIÓN FRENTE VRS EN ADULTO

Con la evidencia actual para cualquiera de las vacunas frente al VRS aprobadas por la EMA, al objeto de maximizar la vacunación entre las personas con mayor probabilidad de beneficiarse, mientras se obtienen datos de seguridad adicionales, se recomienda para todos los adultos con ≥ 75 años, personas institucionalizados en residencias o centros sociosanitarios de corta o media estancia con un índice de fragilidad elevado y adultos de 60-74 años con mayor riesgo de enfermedad grave por VRS, considerándose a estos, a todos aquellos con enfermedades pulmonares, cardíacas graves o con inmunidad debilitada.

Los parámetros a tener en cuenta en relación a la optimización del momento de vacunación, serán: la estacionalidad y coadministración.

La vacuna frente al VRS en adultos, se puede administrar en cualquier momento del año, pero obtendrá mayores beneficios si se administra en el periodo habitual de circulación del VRS que en España, es coincidente en otoño-invierno.

Actualmente el ACIP recomienda en adultos que reúnan los requisitos, una dosis única de la vacuna contra el VRS y en el caso de que ya hayan recibido la vacuna, no deben de recibir otra dosis. La dosis única proporcionará protección durante al menos dos temporadas. El ACIP evaluará en el futuro la necesidad de dosis adicionales de la vacuna contra el VRS, actualizando las recomendaciones según sea necesario.

Al decidir la coadministración de otras vacunas con una vacuna contra el VSR, los profesionales de la salud deben considerar si el paciente está al día con las vacunas recomendadas actualmente, la viabilidad de que el paciente regrese para recibir dosis adicionales de la vacuna, el riesgo de contraer una enfermedad prevenible por vacunas, los perfiles de reactogenicidad de la vacuna y las preferencias del paciente. El seguimiento posterior a la autorización de la eficacia y la seguridad de las vacunas contra el VSR administradas conjuntamente con otras vacunas proporcionará una orientación más directa.

BIBLIOGRAFÍA

Osei-Yeboah R, Spreeuwenberg P, Del Riccio M, Fischer TK, Egeskov-Cavling AM, Boas H, et al. Estimation of the Number of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations in Adults in the European Union. *J Infect Dis*. 2023;228(11):1539-48

Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. Sistema de Vigilancia de la Infección Respiratoria Aguda. Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en Atención Primaria (IRAs) y en Hospitales (IRAG): Gripe, COVID-19 y VRS. Semana 38/2024 (Semana 38/2024 (del 16 de septiembre al 22 de septiembre de 2024)). [Internet] 03/10/2024 [citado el 07/010/2024] Disponible en: https://docsivira.isciii.es/informe_semanal_SiVIRA_202438.html

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). El VRS en los adultos mayores y los adultos con afecciones crónicas. Atlanta (EEUU): Centro Nacional de Vacunación y Enfermedades Respiratorias (NCIRD), División de Coronavirus y Otros Virus Respiratorios (CORVD); [Internet] 30/08/2024 [citado el 02/10/2024]. Disponible <https://espanol.cdc.gov/rsv/older-adults/index.html>.

Ortiz-de-Lejarazu Leonardo R. Infecciones por VRS y gripe en adultos: más en común de lo que parece. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2024;42 (2) 59-61.

Losa Martín, A et al. Infección por virus respiratorio sincitial en adultos: diferencias con la gripe. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2024; 42(2): 62-68

Respiratory Syncytial Virus Vaccination Recommendations for Adults Aged 60 Years and Older: The NeumoExperts Prevention Group Position Paper. *Arch Bronconeumol* 2024; 60(3): 161-170

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). El VRS en los adultos mayores y los adultos con afecciones crónicas. Atlanta (EEUU): Centro Nacional de Vacunación y Enfermedades Respiratorias (NCIRD), División de Coronavirus y Otros Virus Respiratorios (CORVD); [revisado 01/03/24; consultado 02/03/24]. 2024;1-2.

Piralla A. *BMC Infect Dis*. 2023 Oct 27;23(1):734

Centro Nacional de Epidemiología. ISC-CNE. Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda. SiVIRA. Vigilancia centinela de infección respiratoria aguda: gripe, COVID-19 y VRS. CNE-CNM.ISCII. Semana 26/2024 (del 24 de junio al 30 de junio de 2024). [Internet 1 de julio de 2024]. [Consultado 5 de julio 2024]. Disponible en: https://docsivira.isciii.es/informe_semanal_SiVIRA_202426.html. Fecha de consulta 05/07/2024

GBD 2015 LRI Collaborators. *Lancet Infect Dis*. 2017 Nov;17(11):1133-1161

GBD 219 (Piralla A. *BMC Infect Dis*. 2023 Oct 27;23(1):734).

R, et al. UCI, Unidad de Cuidados Intensivos; L, low risk, M, moderate, H, high risk, y, year .Sato Póster presentado en ISPOR: EU, Denmark, November 12 – 15, 2023. Póster EE36

Nguyen-Van-Tam JS. *Eur Respir Rev*. 2022;31(166):220105

Savic M. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023 Jan;17(1):e13031

Heppel-Montero M, *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Nov 9;19(22):14680

Woodruff RC. Chronic Conditions as Risk Factors for RSV-Associated Hospitalization Advisory Committee on Immunization Practices Meeting. [Diapositivas de PowerPoint]. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Immunization and Respiratory Diseases; February 29, 2024. (Consultada 27 jun 2024). Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2024-02-28-29/03-RSV-Adults-Woodruff-508.pdf>

Colosia A, Influenza Other Respir Viruses. 2023 Feb 5;17(2):e13100

Falsey AR. Clin Microbiol Rev. 2000 Jul;13(3):371-84

Woodruff RC. Chronic Conditions as Risk Factors for RSV-Associated Hospitalization Advisory Committee on Immunization Practices Meeting. [Diapositivas de PowerPoint]. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Immunization and Respiratory Diseases; February 29, 2024. (Consultada 27 jun 2024). Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2024-02-28-29/03-RSV-Adults-Woodruff-508.pdf>

Khawaja F, Haematologica. 2019 Jul;104(7):1322-1331

Zwaans WA. J Clin Virol. 2014 Oct;61(2):181-8

Branche AR, Clin Infect Dis. 2022 Mar 23;74(6):1004-1011

Zheng XY, Xu YJ, Guan WJ, Lin LF. Regional, age and respiratory-secretion-specific prevalence of respiratory viruses associated with asthma exacerbation: a literature review. Arch Virol. 2018 Apr;163(4):845-853

Kartsioni E, Chatzipanagiotou S, Tamvakeras P, Douros K. The role of viral infections in pulmonary exacerbations of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review. Respir Investig. 2022 Sep;60(5):625-632

Kujawski SA, W. PLoS One. 2022 Mar 9;17(3):e0264890

Branche AR, Clin Infect Dis. 2022 Mar 23;74(6):1004-1011.

Walsh, E. E., Pérez Marc, G., Zareba, A. M., Falsey, A. R., Jiang, Q., Patton, M., ... & Schmoele-Thoma, B. (2023). Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. New England Journal of Medicine, 388(16), 1465-1477.

Kampmann, B., Madhi, S. A., Munjal, I., Simões, E. A., Pahud, B. A., Llapur, C., ... & Gurtman, A. (2023). Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. New England Journal of Medicine, 388(16), 1451-1464.

Data presented at ACIP meeting. 26 Junio 2024. Available at [ACIP June 26-28, 2024 Presentation Slides | Immunization Practices | CDC; RSVpreF Adult Clinical Development Update \(cdc.gov\)](#). Accessed July 2024

FDA, 2024. Información de prescripción de AREXVY. [Internet 29/06/2024] [Consultada 29/06/2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/167805/download>

Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. N Engl J Med. 2023;388(7):595-608. Disponible en: <https://doi: 10.1056/NEJMoa2209604>

Ison MG, Papi A, Athan E, Feldman RG, Langley JM, Lee DG, et al. Efficacy and Safety of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Vaccine (RSVPreF3 OA) in Older Adults Over 2 RSV Seasons. Clin Infect Dis. 2024 ciae010. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciae010>

Chandler R, Montenegro N, Llorach C, Quinn D, Noriega-Aguirre L, Bensellam M, 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(Supplement_2):ofac492.1759. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac492.1759>

AREXVY (Adjuvanted RSVPreF3) 2-Year Update.ACIP June 26, 2024. Disponible en: 0 - GSK AREXVY June ACIP Core Presentation_CO (cdc.gov) (URL consultada el 04/072024)

Edward E. Walsh , MD et al. .Ensayo RENOIR: eficacia de la vacuna RSVpreF durante dos temporadas. Revista de Medicina de Nueva Inglaterra. Volumen 391 • Número 15 • 17 de octubre de 2024. Páginas : 1459 - 1460

Ficha Técnica mRESVIA. EMA Website. [Internet 06/09/2024] [Consultada 06/09/2024]. Available at <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mresvia>

Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, et al. Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. N Engl J Med. 14 de diciembre de 2023;389(24):2233-44.

Data presented at ACIP meeting. 26 Junio 2024. Available at ACIP Presentation Slides: June 26-28, 2024 Meeting | ACIP | CDC. Accessed Oct 2024

Data presented at ACIP meeting. 28 February 2024. Available at ACIP Presentation Slides: February 28-29, 2024 Meeting | ACIP | CDC. Accessed Oct 2024

PATH, update Apr 25, 2024. RSV vaccine technology landscape snapshot. [Internet 25/04/2024] [Consultado 08/10/2024]. Disponible en: <https://www.path.org/our-impact/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/>

Topalidou, X., Kalergis, A. M., & Papazisis, G. (2023). Respiratory Syncytial Virus Vaccines: A Review of the Candidates and the Approved Vaccines. Pathogens (Basel, Switzerland), 12(10), 1259. <https://doi.org/10.3390/pathogens12101259>

Curran D, Matthews S, Cabrera ES, Pérez SN, Brevia LP, Rämets M, et al. The respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine attenuates the severity of respiratory syncytial virus-associated disease in breakthrough infections in adults ≥60 years of age. Influenza Other Respir Viruses. 2024 Feb 3;18(2):e13236. doi: 10.1111/irv.13236.

Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. N Engl J Med. 2023 Apr 20;388(16):1465-1477. doi: 10.1056/NEJMoa2213836.

Athan E, Baber J, Quan K, Scott RJ, Jaques A, Jiang Q, et al. Safety and Immunogenicity of Bivalent RSVpreF Vaccine Coadministered With Seasonal Inactivated Influenza Vaccine in Older Adults. Clin Infect Dis. 2024 May 15;78(5):1360-1368. doi: 10.1093/cid/ciad707.

Effectiveness of adult respiratory syncytial virus (RSV) vaccines, 2023 2024. Diya Surie, MD. Coronavirus and Other Respiratory Viruses Division. Centers for Disease Control and Prevention. June 26, 2024

Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, et al. Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults.N Engl J Med. 2023 Dec 14;389(24):2233-2244. doi: 10.1056/NEJMoa2307079.

Virus Respiratorio Sincitial: un nuevo tiempo. Comité científico sobre COVID-19 y patógenos emergentes del ICOMEM. [Internet Enero de 2024] [Consultado 14 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.icomem.es/comunicacion/noticias/4514/-El-virus-respiratorio-sincitial-tiene-la-misma-incidencia-y-mortalidad-que-la-gripe-y-el-COVID-19-en-mayores->

Hause AM, Moro PL, Baggs J, Zhang B, Marquez P, Melgar M, et al. Early Safety Findings Among Persons Aged ≥ 60 Years Who Received a Respiratory Syncytial Virus Vaccine — United States, May 3, 2023–April 14, 2024. *MMWR*. 2024;73(21);489–494.

Korsten K, Adriaenssens N, Coenen S, Butler C, Ravanfar B, Rutter H, et al. Burden of respiratory syncytial virus infection in community-dwelling older adult in Europe (RESCEU): an international prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2021;57:2002688.

Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection: an illness for all ages. *Clin Chest Med*. 2017;38:29–36.

Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), Centro Nacional de epidemiología, Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Protocolo para la vigilancia centinela de Infección respiratoria aguda (IRAs) en Atención Primaria en España Temporada 2023-24 [Internet]. 2023.[Consultado 08/10/2024] Disponible en: <https://cne.isciii.es/servicios/enfermedades-transmisibles/enfermedades-a-z/gripe-covid-19-y-otros-virus-respiratorios>

Du Y, Yan R, Wu X, Zhang X, Chen C, Jiang D, et al. Global burden and trends of respiratory syncytial virus infection across different age groups from 1990 to 2019: a systematic analysis of the Global Burden of Disease 2019 Study. *Int J Infect Dis*. 2023;135:70–6.

Mac S, Shi S, Millson B, Tehrani A, Eberg M, Myageri V, et al. Burden of illness associated with Respiratory Syncytial Virus (RSV)-related hospitalizations among adults in Ontario, Canada: a retrospective population-based study. *Vaccine*. 2023;41:5141–9.

Savic M, Penders Y, Shi T, Branche A, Pircon JY. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: a systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17:e13031.

Heppe-Montero M, Gil-Prieto R, Del Diego Salas J, Hernandez-Barrera V, Gil-de-Miguel A. Impact of respiratory syncytial virus and influenza virus infection in the adult Population in Spain between 2012 and 2020. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:14680.

Hedberg P, Johansson N, Ternhag A, Abdel-Halim L, Hedlund J, Naulér P. Bacterial co-infections in community-acquired pneumonia caused by SARS-CoV-2, influenza virus and respiratory syncytial virus. *BMC Infect Dis*. 2022;22:108.

Qiao M, Moyes G, Zhu F, Li Y, Wang X. The prevalence of influenza bacterial coinfection and its role in disease severity: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2023;13:04063.

Respiratory Syncytial Virus Vaccination Recommendations for Adults Aged 60 Years and Older: The NeumoExperts Prevention Group Position Paper. *Archivos de Bronconeumología* 60 (2024) 161–170

Rodríguez Domínguez M, Franco Álvarez de Luna F, Goyanes Galán MJ, García Rodríguez J. Diagnóstico microbiológico en el lugar de asistencia al paciente. 2019. 66 Procedimientos en Microbiología Clínica Sociedad Española de Microbiología Clínica (SEIMC).

Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades. Circulación intensificada del virus respiratorio sincitial (VRS) y carga hospitalaria asociada en la UE/EEE – 12 de diciembre de 2022. ECDC: Estocolmo; 2022.

Azar MM, Landry ML. Detection of Influenza A and B viruses and respiratory syncytial virus by use of clinical laboratory improvement amendments of 1988 (CLIA)-waived point-of-care assays: a paradigm shift to molecular tests. *J Clin Microbiol*. 2018; 56(7).pii:e00367-18.

Becherer I, Bakheit M, Frischmann S, et al. Simplified real-time multiplex detection of loop-mediated isothermal amplification using novel mediator displacement probes with universal reporters. *Anal Chem*. 2018;90: 4741-4748.

Qiao, M., Moyes, G., Zhu, F., Li, Y., & Wang, X. (2023). The prevalence of influenza bacterial co-infection and its role in disease severity: A systematic review and meta-analysis. *Journal of global health*, 13, 04063.

Hedberg, P., Johansson, N., Ternhag, A., Abdel-Halim, L., Hedlund, J., & Nauc ler, P. (2022). Bacterial co-infections in community-acquired pneumonia caused by SARS-CoV-2, influenza virus and respiratory syncytial virus. *BMC infectious diseases*, 22(1), 108.

Liu, Y., Ling, L., Wong, S. H., Wang, M. H., Fitzgerald, J. R., Zou, X., Fang, S., Liu, X., Wang, X., Hu, W., Chan, H., Wang, Y., Huang, D., Li, Q., Wong, W. T., Choi, G., Zou, H., Hui, D. S., Yu, J., Tse, G., ... Zhang, L. (2021). Outcomes of respiratory viral-bacterial co-infection in adult hospitalized patients. *EClinicalMedicine*, 37, 100955.

Smith, C. M., Sandrini, S., Datta, S., Freestone, P., Shafeeq, S., Radhakrishnan, P., Williams, G., Glenn, S. M., Kuipers, O. P., Hirst, R. A., Easton, A. J., Andrew, P. W., & O'Callaghan, C. (2014). Respiratory syncytial virus increases the virulence of *Streptococcus pneumoniae* by binding to penicillin binding protein 1a. A new paradigm in respiratory infection. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 190(2), 196–207.

Obolski, U., Kassem, E., Naamnih, W., Tannous, S., Kagan, V., & Muhsen, K. (2021). Unnecessary antibiotic treatment of children hospitalised with respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis: risk factors and prescription patterns. *Journal of global antimicrobial resistance*, 27, 303–308.

Wongsurakiat, P., Sunhapanit, S., & Muangman, N. (2023). Bacterial Coinfection and Superinfection in Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Respiratory Illness: Prevalence, Pathogens, Initial Antibiotic-Prescribing Patterns and Outcomes. *Tropical medicine and infectious disease*, 8(3), 148.

Llor C, et al. Documento de Consenso. Recomendaciones de utilización de técnicas de diagnóstico rápido en las infecciones respiratorias en atención primaria. *Aten Primaria*. 2017;49(7):426-437. ISSN 0212-6567. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2017.03.010>. [Consultado 08/10/2024]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656717301075>

Plana Fernández M, et al. Co-infection by respiratory syncytial virus and invasive meningococcal disease]. *An Pediatr (Barc)*. 2010 Jul;73(1):60-1. doi: 10.1016/j.anpedi.2010.04.003

Losa-Martin O, et al. Respiratory syncytial virus infection in adults: Differences with influenza. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Eng Ed)*. 2024 Feb;42(2):62-68. doi: 10.1016/j.eimce.2022.12.013

Organización Mundial de la Salud. WHO (2016). Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. [Internet] citado 5-6-2024. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/255204/9789243509761-spa.pdf>

Plan nacional frente a la resistencia antibiótica 2022-2024. [Internet] Citado 5-6-2024. Disponible en: <https://resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/2024-04/Plan%20Nacional%20frente%20a%20la%20Resistencia%20a%20los%20Antibi%20c%20B%20ticos%202022-2024.pdf>

O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: report and recommendations. The review on antimicrobial resistance. 2016. [Consultado 08/10/2024] Disponible en: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf

Atkins KE, Lipsitch M. Can antibiotic resistance be reduced by vaccinating against respiratory disease? *Lancet Respir Med*. 2018 Nov;6(11):820-821. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30328-X.

Fadda M, Galimberti E, Fiordelli M, Roman  L, Zanetti A, Schulz PJ. Effectiveness of a smartphone app to increase parents' knowledge and empowerment in the MMR vaccination decision: A randomized controlled trial. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2017 November 2,;13(11):2512-2521.

Bouza E, Ancochea-Bermúdez J, Campins M, Eirós-Bouza JM, Fargas J, Rojas AJG, et al. Vaccines for the prevention of infections in adults: an opinion paper on the situation in Spain. *Revista Española de Quimioterapia* 2019 Jun 1;;32(4):333-364.

Thomas RE LD. Interventions to increase influenza vaccination rates of those 60 years and older living in the community. 2018; Available at: 48 /CD005188/ARI_interventions-increase-influenza-vaccination-rates-those-60-years-and-older-living-community. Accessed Jan 23, 2021.

Kaufman J, Ryan R, Walsh L, Horey D, Leask J, Robinson P, et al. Face-to-face interventions for informing or educating parents about early childhood vaccination. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 -05-08;5:CD010038.

Frew PM, Lutz CS. Interventions to increase pediatric vaccine uptake: An overview of recent findings. *Hum Vaccin Immunother* 2017 -9-26;13(11):2503-2511.

Jarrett C, Wilson R, O'Leary M, Eckersberger E, Larson HJ. Strategies for addressing vaccine hesitancy – A systematic review. *Vaccine* 2015 August 14;;33(34):4180-4190.

Stein-Zamir C, Abramson N, Edelstein N, Shoob H, Zentner G, Zimmerman DR. Community-Oriented Epidemic Preparedness and Response to the Jerusalem 2018–2019 Measles Epidemic. *Am J Public Health* 2019 -12;109(12):1714-1716.

CDC. Vacunas e inmunizaciones. Proveedores de atención médica: vacunación contra el VRS para adultos de 60 años o más. [Internet 3/07/2024]. [Consultado 08/10/2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/rsv/hcp/older-adults.html>

COORDINACIÓN:

Julia María Ruiz Redondo.

Coordinadora del Grupo de Trabajo de Salud Pública de la SEMG. Inspectora Enfermera SESCOAM

AUTORES:

Raquel Alfaro Greciano.

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud La Milagrosa. Jerez. Secretaria del Grupo de Trabajo Infecciosas, Migrante, Vacunas y Actividades Preventivas de SEMERGEN.

Alberto Armas Daida.

Dra. en Ciencias Médicas y Farmacéuticas, Desarrollo y Calidad de Vida. Miembro Grupo Inmunología y Enfermedades Infecciosas de SEFAC. Farmacéutica Comunitaria en Santa Cruz de Tenerife, España.

Raúl Ayala Velasco.

Enfermero. Centro de Salud Sardinero. Santander. Vocal de la Asociación Nacional de Enfermería y Vacunas (ANENVAC).

Inmaculada Cuesta Esteve.

Enfermera y Matrona. Secretaria de la Asociación Nacional de Enfermería y Vacunas (ANENVAC).

Javier De Miguel Díez.

Especialista en Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Universidad Complutense de Madrid. Miembro del Grupo de Trabajo de Inmunización en el Paciente Respiratorio de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía de Tórax (SEPAR).

Sara del Amo Ramos.

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Cantalejo (Segovia). Miembro del Grupo de Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina General y de Familia (SEMG) y del Grupo de Vacunas de SEMG.

Marta Entrenas Castillo.

Especialista en Neumología. Hospital Quirónsalud Córdoba. Miembro del Grupo de Trabajo de Inmunización en el Paciente Respiratorio de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía de Tórax (SEPAR).

José Antonio Forcada Segarra.

Enfermero de Salud Pública. Presidente de la Asociación Nacional de Enfermería y Vacunas (ANENVAC)

Fernando Gómez Ruiz.

Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Grupo de Trabajo de Salud Pública de SEMG. Grupo de Vacunas de SEMG.

María Isabel Gutiérrez Pérez.

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Miembro del Grupo de Prevención de enfermedades infecciosas del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC). Miembro del Grupo de Infecciosas SEMFYC

Ana Pilar Javierre Miranda.

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Coordinadora del Grupo de Prevención de enfermedades infecciosas del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC).

Isabel Jimeno Sanz.

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria Centro de Salud Isla de Oza (Madrid) Responsable Grupo de Vacunas SEMG

M^a Teresa Jorge Bravo.

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Responsable del Grupo de Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina General y de Familia (SEMG).

Belén Lorenzo Vidal.

Doctora en Medicina. Especialista en Microbiología Clínica. LEA Microbiología del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. Miembro del Grupo de Infecciosas de SEMG.

Enrique Mascarós Balaguer.

Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Centro de salud de Arquitecto Tolsá. Sociedad grupo respiratorio de Atención Primaria (GRAP).

José María Molero García.

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Grupo de trabajo de Enfermedades Infecciosas de semFYC

Daniel Ocaña Rodríguez.

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Norte, Algeciras. Miembro de la Sociedad Grupo Respiratorio de Atención Primaria (GRAP)

Isabel M^a Paúles Cuesta.

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Amando Loriga de Caspe, Zaragoza. Responsable del Grupo de Trabajo de Estilos de Vida y Determinantes de Salud de SEMG.

Yanira Pereira González.

Graduada en Farmacia. Coordinadora Grupo Inmunología y Enfermedades Infecciosas de SE-FAC. Farmacéutica Comunitaria en Asturias, España.

Esther Redondo Margiello.

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Vacunación y Salud Internacional. Madrid Salud. Grupo de Trabajo Infecciosas, Migrante, vacunas y Actividades Preventivas de SEMERGEN.

Leticia Romero García.

Epidemióloga de la Unidad de Salud Pública de Distrito Sanitario Poniente de Almería Responsable GDT Salud Pública y Vacunas SEMG Andalucía.

Julia María Ruiz Redondo.

Inspectora Enfermera en el SESCOAM. Coordinadora del Grupo de Trabajo de Salud Pública de SEMG.

Raúl Salmerón Ríos.

Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Consultorio Médico de Ruidera, Ciudad Real. Responsable del Grupo de Trabajo de Salud Pública de la Sociedad Española de Medicina General y de Familia (SEMG).

Carmen Sánchez Peinador.

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Cantalejo (Segovia). Miembro del Grupo de Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina General y de Familia (SEMG).



COORDINACIÓN:



SEMG
Sociedad Española de Médicos
Generales y de Familia