

Recomendaciones de inmunización pasiva para prevención de enfermedad grave por VRS en la población infantil

Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 2024

Noviembre 2024



Elaboración y revisión del documento

Elaboración del documento

Grupo de trabajo de inmunización frente a VRS en población infantil (GT-VRS infantil)

- Aurora Limia Sánchez (Coordinadora) y Ana Fernández Dueñas. Área de Programas de Vacunación. Subdirección General de Promoción de la Salud, Prevención y Equidad en Salud. Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud (DGSPyES). Ministerio de Sanidad (MS)
- José Antonio Navarro Alonso. Consultor Honorario Permanente de la DGSPyES. MS
- David Moreno Pérez. Miembro Ponencia de Vacunas - Andalucía
- M^ª del Carmen Pacheco Martínez. Miembro Ponencia de Vacunas - Castilla y León
- Jaime Jesús Pérez Martín. Miembro Ponencia de Vacunas - Murcia
- Matilde Zornoza Moreno. Programa de Vacunaciones. Consejería de Salud Región de Murcia
- M^ª Ángeles Gutiérrez Rodríguez. Consejería Sanidad. Comunidad de Madrid
- Susana Monge Corella y Clara Mazagatos Ateca. Centro Nacional de Epidemiología (CNE)
- Daniel Fernández Soto. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
- Antoni Soriano Arandes. Pediatría. Hospital Universitario Vall d'Hebron
- Cristina Calvo Rey. Pediatría. Hospital Universitario La Paz. Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). CIBER de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC)
- Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria. Pediatría. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
- Andrés Antón Pagarolas. Microbiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron
- Manuel Sánchez Luna. Neonatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Sociedad Española de Neonatología (SENEO)
- Tamara Domingo Pérez. Enfermería pediátrica. Consejo General de Enfermería de España (CGE)
- Aurora Llanos Méndez. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Consejería de Salud y Consumo de Andalucía
- Noelia Rodríguez Blanco. Matrona. Consejo General de Enfermería de España (CGE).

Agradecimiento por su participación inicial a Amparo Larrauri Cámara (CNE), a Amós José García Rojas (miembro Ponencia de Vacunas - Canarias) y a Agustín Portela Moreira (AEMPS).

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

Edición del documento: Laura Molinera García

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

Revisión y aprobación

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

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

Referencia sugerida:

Grupo de trabajo inmunización frente VRS población infantil de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones Recomendaciones de inmunización pasiva para prevención de enfermedad grave por VRS en la población infantil. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, noviembre 2024.

Índice

Elaboración y revisión del documento	0
Acrónimos.....	3
Resumen Ejecutivo	4
Executive Summary	5
1. Introducción.....	6
2. Actualización de la carga de enfermedad.....	7
2.1 Epidemiología y estacionalidad de la infección por VRS en España en la temporada 2023-24	7
2.1.1 VRS en atención primaria - vigilancia centinela de IRAs.....	7
2.1.2 VRS en hospitales - vigilancia centinela de IRAG	10
2.2 Revisión de la literatura sobre epidemiología de VRS	13
2.3 Conclusiones	15
3. Inmunoprevención de la enfermedad por VRS	15
3.1 Anticuerpos monoclonales.....	15
3.1.1 Nirsevimab.....	16
3.1.2 Otros anticuerpos monoclonales en desarrollo	20
3.2 Vacunas en el embarazo	21
3.2.1 Vacuna RSVpreF.....	21
3.3 Conclusiones	26
4. Efectividad e impacto de las estrategias de prevención utilizadas en la temporada 2023-2024...	27
4.1 Experiencia con nirsevimab en España	27
4.1.1 Estudios de impacto y efectividad en atención primaria	28
4.1.2 Estudios de impacto y efectividad en urgencias, hospitalización y UCIP	30
4.2 Experiencia en otros países.....	35
4.2.1 Recomendaciones en otros países para temporada 2024-25	37
4.3 Conclusiones	38
5. Posibles estrategias de prevención en España en temporadas sucesivas	39
5.1 Administración de anticuerpos monoclonales.....	39
5.2 Vacunación en embarazadas	40
5.3 Estrategia mixta	42
5.4 Conclusiones	43
6. Evaluación económica	43
6.1 Conclusiones	46
7. Aspectos éticos y sociales.....	46
7.1 La prevención y protección como expresiones del derecho a la salud.....	46
7.2 Aspectos bioéticos	47
7.3 Aceptación de la administración por progenitores y profesionales	48
7.4 Conclusiones	51
8. Consideraciones clave	52
9. Recomendaciones.....	54
10. Anexos	56
10.1 Anexo 1: Otras vacunas ensayadas	56
10.2 Anexo 2: Vacuna RSVpreF	58
10.3 Anexo 3: Recomendaciones de algunos países de nuestro entorno	60
10.4 Anexo 4: Posología de nirsevimab	62
10.5 Anexo 5: Anticuerpo monoclonal y vacunación materna	63
11. Bibliografía	64

Acrónimos

ACIP	Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (siglas en inglés, <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>)
ADE	Infección o enfermedad dependiente de anticuerpos (siglas en inglés, <i>antibody dependent enhancement</i>)
AM	Atendido médicamente
AP	Atención Primaria
AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad
CCAA	Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla
CDC	Centros para el control y prevención de enfermedades de EE.UU. (siglas en inglés, <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
CSP	Comisión de Salud Pública
EG	Edad Gestacional
ETRI	Enfermedad del tracto respiratorio inferior
ERVISS	Resumen de vigilancia de virus respiratorios (siglas en inglés, <i>European Respiratory Virus Surveillance Summary</i>)
ESCMID	Congreso <i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (siglas en inglés, <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HAS	Alta Autoridad de Salud Francesa (siglas en francés, <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intervalo de Confianza
IRA	Infección Respiratoria Aguda
IRAG	Infección Respiratoria Aguda Grave
IRIMA	Infección respiratoria inferior médicamente atendida
IVRI	Infección de las Vías Respiratorias Inferiores
IVRI VRS AM	Infecciones de Vías Respiratorias Inferiores debidas a VRS atendidas médicamente
IQR	Rango intercuartílico (siglas en inglés, <i>interquartile range</i>)
JCVI	Comité Asesor de Vacunación e Inmunización del Reino Unido (siglas en inglés, <i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation</i>)
MEDIPRIM	Red Mediterránea de Atención Primaria de Enfermedades Infecciosas
NNI	Número necesario a inmunizar
OR	Razón de probabilidades (siglas en inglés, <i>Odds ratio</i>)
ORa	Razón de probabilidades ajustado (siglas en inglés, <i>adjusted Odds ratio</i>)
PreF	Prefusión
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa (<i>polimerase chain reaction</i>)
RR	Razón de tasa de incidencia
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real
SG	Semanas de Gestación
SIVIC	Sistema de Información de Vigilancia de Infecciones
SiVIRA	Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda
STIKO	Comisión Permanente de Vacunación del Instituto Robert Koch (siglas en alemán, <i>Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut</i>)
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UCIP	Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
UE	Unión Europea
VRS	Virus Respiratorio Sincitial

Resumen Ejecutivo

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la principal causa de infecciones en las vías respiratorias inferiores en la población infantil menor de un año, especialmente las relacionadas con bronquiolitis y neumonía. Los prematuros y menores de 24 meses con condiciones de riesgo son más propensos a desarrollar enfermedad grave. En España, las infecciones por VRS suponen anualmente una importante sobrecarga asistencial todos los inviernos, tanto en los servicios de atención primaria como en los hospitales, incluyendo visitas a urgencias, ocupación de las plantas de hospitalización y de las unidades de cuidados intensivos pediátricos. No se dispone a día de hoy de un tratamiento específico para la enfermedad causada por VRS.

El objetivo de este programa es la prevención de enfermedad grave por VRS en lactantes durante su primera temporada de VRS y en la población infantil con alto riesgo de enfermedad grave durante los primeros 24 meses de edad. A día de hoy, se dispone de dos medidas de inmunización pasiva: la administración de anticuerpos monoclonales anti-VRS al lactante y mediante el paso transplacentario de anticuerpos tras la vacunación de la embarazada.

En España en la temporada 2023-24 se utilizó a nivel poblacional el anticuerpo monoclonal, nirsevimab, alcanzado una cobertura del 92,27% en nacidos durante la temporada y del 87,77% en menores de 6 meses nacidos antes de la temporada de VRS. La utilización de nirsevimab en España ha tenido un gran impacto en la epidemiología de la enfermedad por VRS en menores de 1 año, observándose una efectividad en torno al 80% frente a prevención de enfermedad grave y hospitalización. Se ha estimado que se han evitado entre 7.510 y 10.213 hospitalizaciones en ese grupo de edad. Por ello, en la temporada 2024-25 se ha vuelto a recomendar la inmunización con nirsevimab en el mismo grupo de población.

En este documento se han evaluado diferentes estrategias de inmunización frente a VRS en la población infantil para prevenir enfermedad grave causada por este virus, siguiendo el procedimiento de 'Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación de España'. Tras realizar una revisión y evaluación de la evidencia disponible hasta la fecha y los aspectos técnicos del programa, se recomienda la **inmunización pasiva con anticuerpo monoclonal antes del comienzo y durante cada temporada estacional de VRS** a los siguientes grupos de población por orden de prioridad:

1. **Población infantil con alto riesgo de enfermedad grave por VRS:** (a) prematuros de menos de 35 semanas (antes de cumplir 12 meses de edad cronológica. Si recibieron una dosis en la temporada anterior, podrán recibir una nueva dosis al inicio de la temporada actual si todavía no han cumplido 12 meses de edad), (b) pacientes con cardiopatías congénitas con afectación hemodinámica significativa cianósantes o no cianósantes, (c) pacientes con displasia broncopulmonar, (d) cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar y (e) pacientes con otras patologías de base que suponen un gran riesgo para padecer bronquiolitis grave por VRS (ver patologías en apartado de recomendaciones). En los pacientes con condiciones de riesgo b, c, d y e; se administrará el anticuerpo monoclonal previo al inicio de cada temporada de VRS antes de cumplir los 24 meses de edad en el momento de recibir la inmunización.
2. **Menores de 6 meses:** todos los nacidos entre el 1 de abril del año de comienzo de la temporada y el 31 de marzo del año de fin de temporada. Se deberá intentar inmunizar a la mayoría de la población diana al principio de la temporada de VRS. Asimismo, los nacidos durante la temporada deberán recibir anticuerpo monoclonal de manera muy precoz (preferiblemente en las primeras 24-48 horas tras el nacimiento) debido a la mayor gravedad de la enfermedad de VRS en los primeros días de vida.

Se recomienda la inmunización de la población diana independientemente del antecedente de vacunación materna durante el embarazo.

Estas recomendaciones se revisarán a medida que vaya surgiendo nueva evidencia sobre la implantación de diferentes estrategias de prevención de la enfermedad grave por VRS.

Asimismo, se espera la autorización de nuevas vacunas y de nuevos anticuerpos monoclonales en los próximos meses o años.

Executive Summary

Respiratory syncytial virus (RSV) is the leading cause of lower respiratory tract infections in children under one year of age, particularly associated with bronchiolitis and pneumonia. Premature infants and children under 24 months with high-risk conditions are more prone to develop serious illness. In Spain, RSV infections annually represent a significant healthcare burden every winter, both in primary care and in hospitals, including emergency room visits, occupation of hospital wards and pediatric intensive care units. Currently, there is no specific treatment available for RSV disease.

The objective of this program is to prevent serious RSV disease in infants during their first RSV season and in high-risk children up to 24 months of age. Currently, there are two passive immunisation measures available: administration of anti-RSV monoclonal antibodies to infants and transplacental antibody transfer after maternal vaccination.

In Spain, the monoclonal antibody nirsevimab was used in 2023-24 season at population level, reaching 92.27% coverage in infants born during the season and 87.77% in infants under 6 months born before the RSV season. The use of nirsevimab in Spain has significantly impacted the epidemiology of RSV disease in children under 1 year, with an effectiveness of around 80% in preventing serious disease and hospitalisation. It is estimated that between 7,510 and 10,213 hospitalizations were averted in this age group due to the use of nirsevimab. Therefore, for 2024-25 season, immunisation with nirsevimab has been recommended for the same population groups.

In this document, different RSV immunisation strategies for children to prevent serious disease caused by this virus have been evaluated following the "Evaluation criteria to base modifications in the Immunization Programme in Spain". After reviewing and assessing the available evidence and the technical aspects of the program, passive immunisation with monoclonal antibodies before and during each RSV season is recommended for the following groups by priority order:

1. **Children at high risk of serious RSV disease:** (a) preterm infants born at less than 35 weeks' gestation before reaching 12 months of chronological age. If they received a dose in the previous season, they may receive a new dose at the beginning of the current season if they are still under 12 months of age, (b) patients with congenital heart disease with significant hemodynamic impact, either cyanotic or non-cyanotic, (c) patients with bronchopulmonary dysplasia, (d) cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, and (e) patients with other risk underlying conditions that pose a high risk developing serious RSV bronchiolitis (see diseases/conditions in the recommendations section). In patients with underlying risk conditions b, c, d, and e, monoclonal antibody should be administered before the start of each RSV season until they reach 24 months of age at the time of immunisation.
2. **Infants under 6 months:** All those born between April 1 of the season's starting year and March 31 of the season's ending year. Efforts should be made to immunise the majority of the target population at the beginning of the RSV season. Furthermore, infants born during RSV season should receive monoclonal antibodies very early from birth (preferably within the first 24-48 hours after birth) due to the increased risk of developing serious RSV disease in the first days of life.

Immunisation of the target population is recommended regardless of previous maternal vaccination during pregnancy.

These recommendations will be reviewed as new evidence emerges on the implementation of different strategies for the prevention of serious RSV disease. Additionally, the authorization of new vaccines and monoclonal antibodies is anticipated in the coming months or years.

1. Introducción

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la principal causa de infecciones en las vías respiratorias inferiores (IVRI) en la población infantil menor de un año, especialmente las relacionadas con bronquiolitis y neumonía.

Tras más de 50 años de investigación y dificultades en el desarrollo de estrategias para la prevención de estas infecciones, el 31 octubre de 2022 se autorizó en la Unión Europea (UE) la comercialización de nirsevimab (Beyfortus), el primer anticuerpo monoclonal de vida media prolongada indicado para cualquier recién nacido o lactante en su primer año de vida para la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores producida por VRS durante su primera temporada de exposición al virus¹. Previamente solo se había autorizado otro anticuerpo monoclonal, palivizumab (Synagis) para un subgrupo muy reducido de la población infantil menor de 2 años de edad con alto riesgo de padecer enfermedad grave².

El perfil con el que apareció nirsevimab para empleo sistemático es similar al de una vacuna de calendario para una enfermedad infecciosa epidémica tan prevalente como la causada por la infección por VRS, que, además, había causado un enorme pico epidémico en la temporada 2022-23 tras la pandemia de COVID-19. Ello motivó la elaboración, por parte de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones, de las ‘Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a VRS para la temporada 2023-2024’ a petición de la Comisión de Salud Pública (CSP). El 9 de mayo de 2023, la CSP aprobó la propuesta de recomendaciones para la utilización de nirsevimab durante la temporada 2023-24 en la población infantil con alto riesgo de enfermedad grave por VRS y, posteriormente, el 12 de julio 2023, su utilización sistemática en los menores de 6 meses al inicio o durante la temporada de VRS, es decir, a todos los nacidos desde el 1 de abril 2023 hasta el 31 marzo 2024³.

España ha sido uno de los primeros países del mundo en recomendar y emplear nirsevimab de forma sistemática en recién nacidos y lactantes para reducir la morbimortalidad debida a VRS en la temporada 2023-24. Su utilización ha tenido un gran impacto en la epidemiología de la enfermedad por VRS en menores de 1 año y ha mostrado un buen perfil de seguridad no habiéndose identificado ningún nuevo riesgo diferente a los incluidos en la ficha técnica. A escala mundial solo Luxemburgo⁴, Suecia (exclusivamente en población de alto riesgo)⁵, Francia⁶ y EE.UU.⁷ emitieron, además de España, recomendaciones de utilización de nirsevimab para la temporada 2023-24. Sin embargo, hasta la fecha, ninguno de estos países ha obtenido coberturas tan altas como España, superiores al 90% en recién nacidos durante la temporada (nacidos entre 1 octubre 2023 y 31 de marzo 2024) y de alrededor del 88% en los nacidos antes de temporada (entre el 1 de abril de 2023 y 30 de septiembre de 2023) (*datos no publicados*). Asimismo tanto en España como en los otros países donde se ha utilizado nirsevimab de forma sistemática, se ha observado que tiene una efectividad similar a la eficacia publicada en ensayos clínicos incluidos en la ficha técnica⁸.

El 23 de agosto de 2023, se autorizó la primera vacuna frente a VRS para embarazadas RSVpref (Abrysvo), que proporciona inmunidad pasiva frente a la enfermedad del tracto respiratorio inferior por VRS en los lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad. Esta vacuna está también aprobada para la inmunización activa de personas de 60 años de edad o más frente a la misma enfermedad. Se dispone de otras dos vacunas autorizadas mRESVIA (mRNA-1345) y Arexvy (RSVPref3 adyuvada con AS01E) aprobadas para personas de 60 años de edad o más. Arexvy también está indicada para personas de 50 a 59 años con mayor riesgo de padecer enfermedad grave por VRS. Esta indicación no se aborda en este documento.

El 14 de marzo de 2024, dada la excelente experiencia conseguida en España durante la primera campaña 2023-24, la CSP acordó las ‘Recomendaciones de utilización de nirsevimab

para la temporada 2024-2025 en España' mientras se completa la evaluación del programa para las siguientes³.

El objetivo de este documento es evaluar la estrategia de inmunización frente a VRS en la población infantil para prevenir enfermedad grave causada por este virus, siguiendo el procedimiento de 'Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación de España'⁹.

2. Actualización de la carga de enfermedad

2.1 Epidemiología y estacionalidad de la infección por VRS en España en la temporada 2023-24

La infección por VRS en España se ha monitorizado desde la temporada 2021-22 mediante los sistemas de Vigilancia Centinela de infección respiratoria aguda (IRAs) en Atención Primaria y de infección respiratoria aguda grave (IRAG) en hospitales. Ambos se integran en el Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda (SiVIRA) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) establecido en 2020 y cuyo objetivo es vigilar de forma estable, eficiente y resiliente los virus de la gripe, SARS-CoV-2 y VRS, o cualquier otro virus respiratorio emergente en el futuro¹⁰. Ambos sistemas se basan en la experiencia del anterior Sistema de Vigilancia de Gripe en España (SVGE)¹¹.

Cabe señalar que, dentro del grupo de menores de 5 años, solo se dispone de datos desglosados en el rango de edad entre 1-4 años y en menores de 1 año a partir de la temporada 2023-24. Es importante recalcar que las comunidades autónomas (CCAA) contribuyendo a cada componente de SiVIRA en diferentes momentos no son siempre las mismas, por lo que los incrementos en números absolutos (por ejemplo, de muestras analizadas), no se pueden interpretar en términos poblacionales. Igualmente, alguna variación entre las temporadas se podría deber a la inclusión de CCAA con diferentes situaciones epidemiológicas y sistemas de vigilancia.

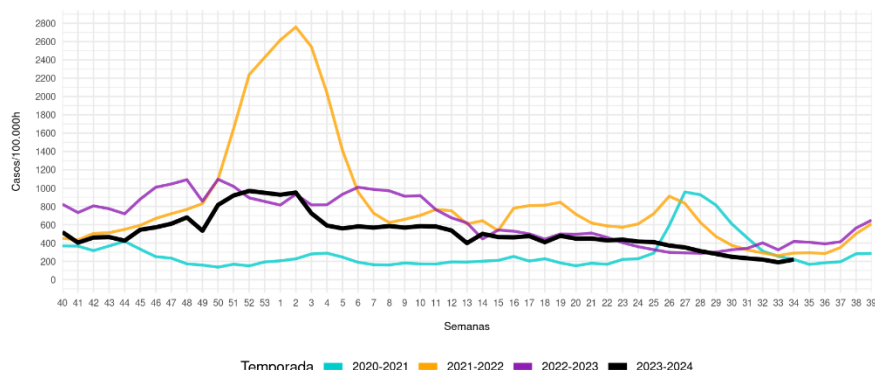
A continuación, se muestran los resultados del análisis de los datos a partir de la vigilancia centinela con SiVIRA obtenidos de los informes semanales y anuales de dicho sistema¹².

2.1.1 VRS en atención primaria - vigilancia centinela de IRAs

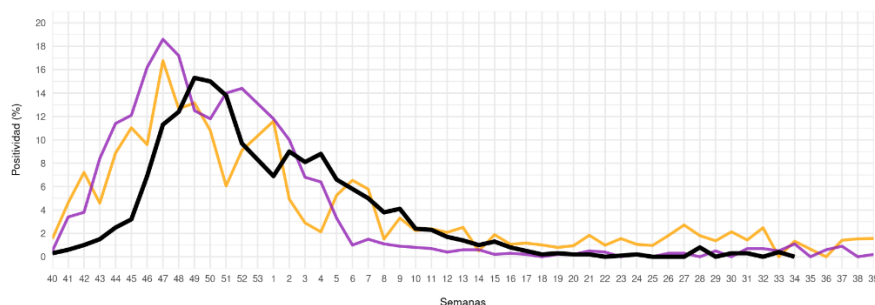
En la temporada 2023-24 la incidencia semanal de IRAs por cualquier causa ha mostrado una evolución semejante a la temporada previa 2022-23, pero con valores menores que en la temporada 2021-22 tras la emergencia en 2021 de la variante ómicron de SARS-CoV-2 (Figura 1A). La positividad de las IRAs a VRS en la temporada 2023-24 evidencia que la circulación de VRS en la comunidad ha presentado una estacionalidad similar a la de temporadas previas, con un pico de positividad dos semanas más tarde (semana 49 frente a semanas 47 en las temporadas previas), acercándose cada vez más al patrón de estacionalidad habitual del VRS anterior a la pandemia de COVID-19¹³ (Figura 1B).

Figura 1. Tasa de incidencia semanal de IRAs por temporada (1A) y porcentaje semanal de positividad de IRAs a VRS (1B), por temporada.

1A



1B



Fuente: SiVIRA, vigilancia centinela de IRAs

La positividad global desde la semana 40/2023 hasta la semana 20/2024 fue de 5,7%, ligeramente inferior que en la temporada 2022-23 (6,5%), lo que se reproduce en la mayoría de los grupos de edad (Tabla 1).

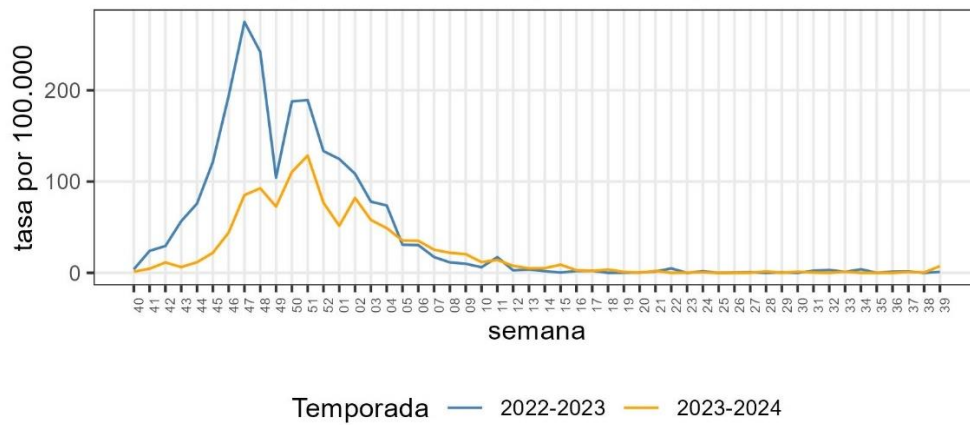
Tabla 1. Muestras analizadas, detecciones de VRS y porcentaje de positividad, en muestras centinela de IRAs, por temporada (semana 40 a semana 20).

Grupo de edad	2022-23			2023-24		
	Muestras	Detecciones	%	Muestras	Detecciones	%
<5 años	3.570	517	14,5	3.718	603	16,2
<1 año	904	169	18,7	1.123	156	13,9
1-4 años	2.666	348	13,1	2.595	447	17,2
5-14 años	3.685	184	5,0	3.337	161	4,8
15-44 años	8.363	315	3,8	7.098	205	2,9
45-64 años	6.491	405	6,2	6.190	211	3,4
≥65 años	5.022	354	7,0	4.639	238	5,1
Total	27.131	1.775	6,5	24.982	1.418	5,7

Fuente: SiVIRA, vigilancia centinela de IRAs

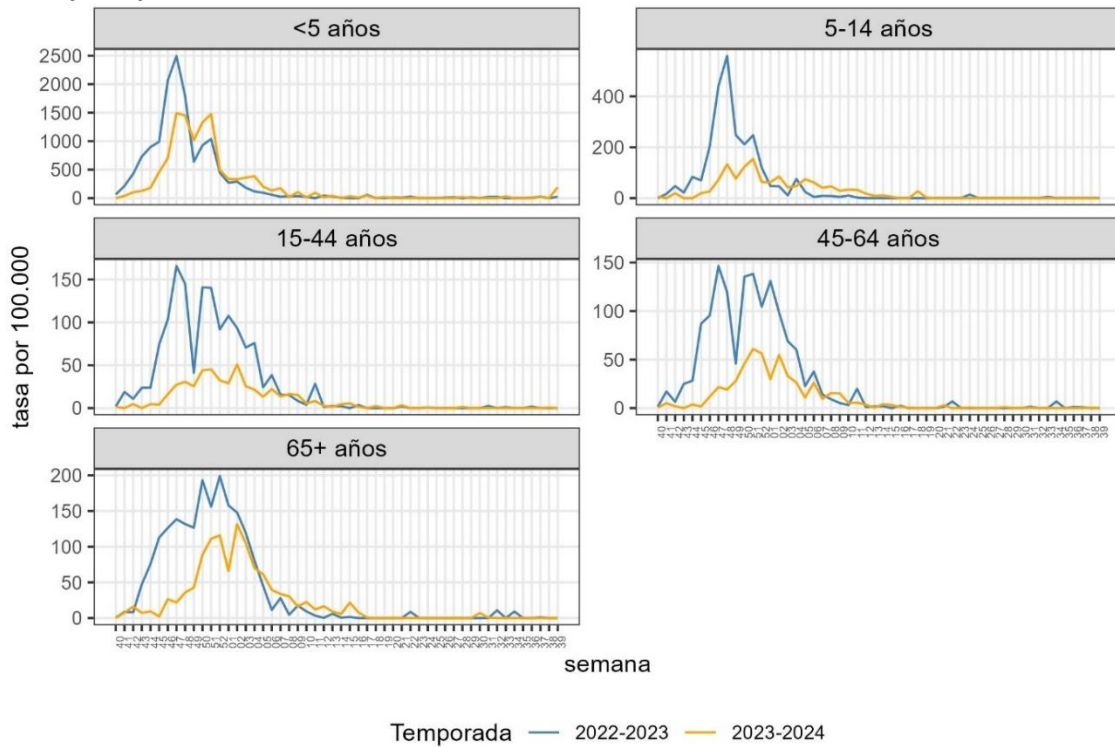
La incidencia semanal de infección por VRS ha presentado valores inferiores a la temporada previa 2022-23 para todos los grupos de edad (Figura 2) con un pico de máxima actividad en la semana 51/2023. Las mayores incidencias se observaron en menores de 5 años, seguido del grupo de 5-14 años (Figura 3).

Figura 2. Tasa de incidencia global semanal de infección por VRS en atención primaria por temporada.



Fuente: SiVIRA, vigilancia centinela de IRAs

Figura 3. Tasa de incidencia semanal de infección por VRS en atención primaria por grupo de edad y temporada.



Fuente: SiVIRA, vigilancia centinela de IRAs

A partir de la tasa de incidencia de infección por VRS acumulada por temporada y extrapolando a la población española se estimó el número de casos atendidos en atención primaria por infección por VRS en España, por temporada y grupo de edad (Tabla 2).

Tabla 2. Número estimado de casos de infección por VRS atendidos en consultas de atención primaria en España, por temporada (semana 40 a semana 20).

Grupo de edad	2022-23			2023-24		
	Casos estimados**	% sobre total	Tasas acumuladas*	Casos estimados*	% sobre total	Tasas acumuladas**
<5 años	256.857	25,2	14.020.4	200.121	37,9	11.202,4
<1 año ^a	-	-	-	41.698	7,9	12.637,0
1-4 años ^a	-	-	-	158.422	30,0	10.877,4
5-14 años	119.671	11,7	2.516.5	62.785	11,9	1.321,6
15-44 años	251.865	24,7	1.473.4	82.230	15,6	476,3
45-64 años	204.692	20,1	1.429.1	73.391	13,9	502,8
≥65 años	185.862	18,2	1.960.2	110.174	20,8	1.137,2
Total	1.018.947	100,0	2.145.8	528.700	100,0	1.099,5

Fuente: SiVIRA, vigilancia centinela de IRAs. ^aSolo se dispone de los datos en < 5 años desglosados por < 1 año y 1-4 años de la temporada 2023-24.

*Debido al redondeo de las estimaciones en números enteros las cifras desagregadas pueden no sumar el total.

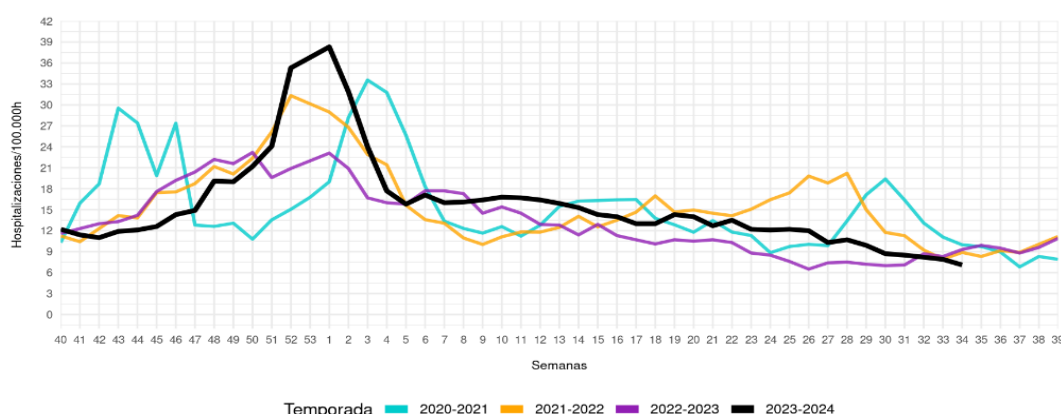
Hasta la semana 20/2024, cuando ya se ha dado por concluida la epidemia de VRS en la temporada 2023-24, se estima que se han atendido en atención primaria 528.700 casos de infección por VRS en España, cerca de la mitad que en el periodo equivalente de la temporada pasada. El número de casos estimados para la temporada 2023-24 fue menor en todos los grupos de edad, si bien la disminución fue mayor en los grupos entre 15 y 64 años, produciendo un cambio en la distribución etaria al igual que se observaba en la positividad (Tabla 1).

2.1.2 VRS en hospitales - vigilancia centinela de IRAG

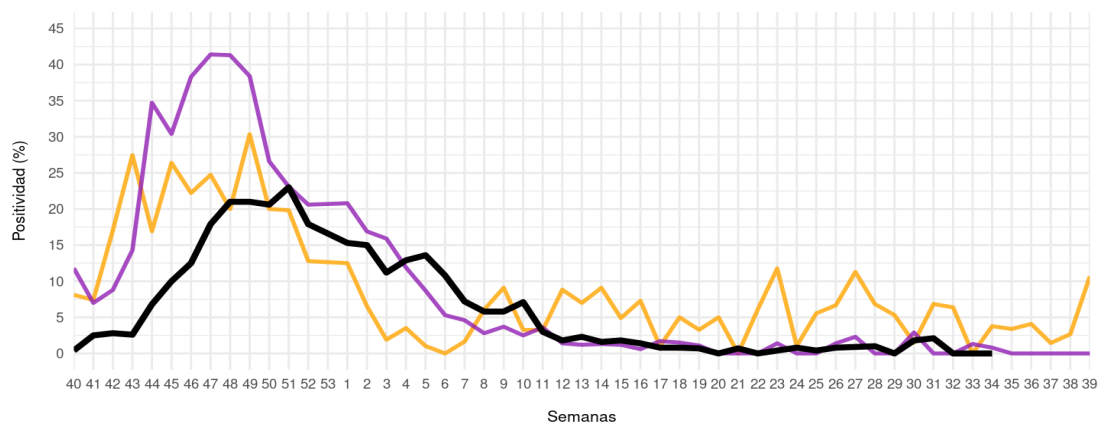
En la temporada 2023-24 la incidencia semanal de IRAG definidas como aquellas que precisan ingreso hospitalario, ha mostrado valores mayores que en la temporada 2022-23 y del mismo orden que las temporadas previas a esta (Figura 4 A). La positividad de los casos de IRAG a VRS en la temporada 2023-24 ha sido menor que en las dos temporadas previas, pero con un patrón temporal muy semejante (Figura 4B).

Figura 4. Tasa de incidencia semanal de IRAG por temporada (4A) y porcentaje semanal de positividad de IRAG a VRS (4B), por temporada. SiVIRA, vigilancia centinela de IRAG.

4A



4B



Fuente: SiVIRA, vigilancia centinela de IRAG

La positividad semanal de los casos de IRAG hospitalizados por VRS entre las semanas 40/2023 y 20/2024 (Tabla 3) fue del 10,2%, menor que en la temporada previa (14,1%), lo que se reproduce en todos los grupos de edad, con excepción del grupo de 1-4 años, donde la positividad aumentó ligeramente con respecto a la temporada previa (34,0% frente a 29,4%). El descenso fue particularmente acusado entre los menores de 1 año, donde pasó de un 54% a un 28% .

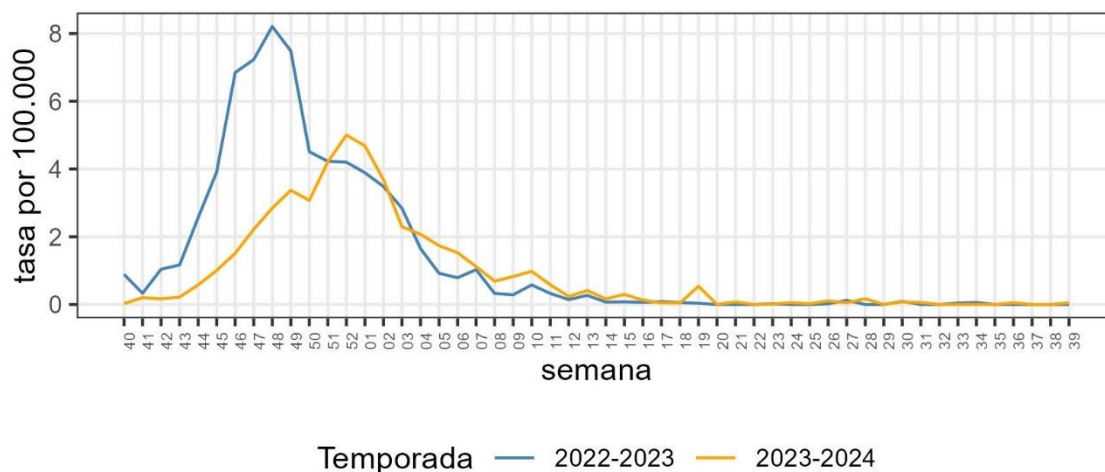
Tabla 3. Muestras analizadas, detecciones de VRS y porcentaje de positividad, en muestras centinela de IRAG, por temporada (semana 40 a semana 20)

Grupo de edad	2022-23			2023-24*		
	Muestras	Detecciones	%	Muestras	Detecciones	%
<5 años	1.233	536	43,5	1.865	564	30,2
<1 año	705	381	54,0	1150	321	27,9
1-4 años	528	155	29,4	715	243	34,0
5-14 años	213	22	10,3	401	33	8,2
15-44 años	238	12	5,0	600	20	3,3
45-64 años	810	38	4,7	1.789	85	4,8
≥65 años	3.800	277	7,3	7.587	548	7,2
Total	6.294	885	14,1	12.242	1.250	10,2

*Hasta la semana 26/2024. Fuente: SiVIRA, vigilancia centinela de IRAs

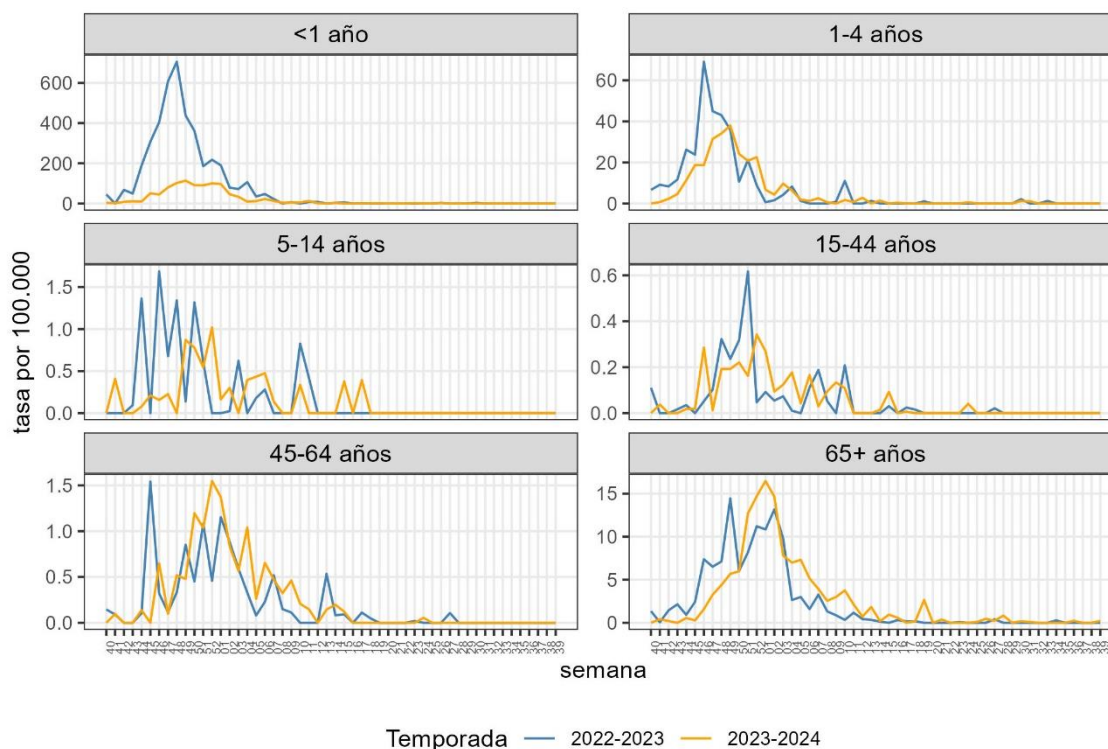
La tasa de hospitalización semanal de infección por VRS ha presentado valores menores que en la temporada previa 2022-23 para todos los grupos de edad (Figura 5). Las mayores tasas de hospitalización se observaron en menores de 1 año, seguido del grupo de 1-4 años y 80+ años (Figura 6, Tabla 4).

Figura 5. Tasa de hospitalización semanal de infección por VRS en hospitales por temporada.



Fuente: SIVIRA, vigilancia centinela de IRAG

Figura 6. Tasa de hospitalización semanal de infección por VRS en hospitales por grupo de edad y temporada.



Fuente: SIVIRA, vigilancia centinela de IRAG

A partir de la tasa de hospitalización de infección por VRS acumulada por temporada y extrapolando a la población española se estimó el número de hospitalizaciones por infección por VRS en España, por temporada y grupo de edad (Tabla 4).

Tabla 4. Número estimado de hospitalizaciones y tasa acumulada de hospitalización por infección por VRS en España, por temporada (semana 40 a semana 20)

Grupo de edad	Temporada 2022-23			Temporada 2023-24		
	Número hosp.	Porcentaje del total (%)	Tasas acumuladas*	Número hosp.	Porcentaje del total (%)	Tasas acumuladas*
<5 años	19.256	58,4	1.051,2	7.159	31,8	400,8
<1 año	14.026	42,5	4.164,8	3.223	14,3	976,8
1-4 años	5.229	15,9	349,7	3.936	17,5	270,3
5-14 años	455	1,4	9,6	383	1,7	8,1
15-44 años	466	1,4	2,7	489	2,2	2,8
45-64 años	1.499	4,5	10,5	1.826	8,1	12,5
≥65 años	11.304	34,3	119,2	12.643	56,2	130,5
Total	32.980	100,0	69,5	22.500	100,0	46,8

*por 100.000 habitantes. Fuente: SIVIRA, vigilancia centinela de IRAG

Hasta la semana 20/2024 se estima que se han producido en España 22.500 hospitalizaciones por infección por VRS, frente a 32.980 ocurridas en el periodo equivalente de la temporada previa. Este descenso global refleja el descenso de las hospitalizaciones en población infantil <5 años, mientras que por encima de esa edad las cifras de ambas temporadas son bastante similares. Especialmente se observa una importante reducción en el grupo de menores de un año, con 3.223 hospitalizaciones por VRS (14,3% del total) en la temporada 2023-24, frente a 14.026 (42,5% del total) en la temporada previa 2022-23 (Tabla 4). Se ha estimado una reducción de las hospitalizaciones en menores de un año del 71-77%, lo que supondría un impacto de entre 7.510 y 10.213 hospitalizaciones evitadas en ese grupo de edad¹⁴.

2.2 Revisión de la literatura sobre epidemiología de VRS

A escala mundial, el VRS supone una importante carga de enfermedad, tal y como se mostró en la revisión bibliográfica realizada en el documento 'Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024'¹⁵ realizado por este grupo de trabajo en 2023. Desde la publicación del mismo se dispone de nuevos datos relacionados con este tema.

Los nuevos datos publicados siguen confirmando que la mayor carga de enfermedad sigue estando en los grupos de menor edad, con un mayor riesgo de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de los menores de 6 meses (Odds Ratio ajustado, ORa, en el grupo de 0-2 meses de 1,97 (IC 95%: 1,54-2,52) y de 1,56 (IC 95%: 1,18-2,06) en el de 3-5 meses con respecto a los de 24-59 meses de edad)¹⁶. Según datos de la temporada 2021-22 de un estudio multicéntrico realizado en Suecia, se evidenció cómo las mayores tasas de hospitalización se relacionaron con una infección por VRS en comparación con otros virus respiratorios como los virus de la gripe o la variante ómicron del SARS-CoV-2 a cualquier edad en niños y adolescentes. Para niños de entre 0 y 1 año, la OR de hospitalización fue de 11,29 (IC 95%: 8,91-14,38) para VRS frente a la variante ómicron del SARS-CoV-2 y de 1,67 (IC 95%: 1,03-2,68) en relación a los virus de la gripe y la variante ómicron del SARS-CoV-2¹⁷.

También se han publicado en el último año trabajos acerca de la baja (2,1%) proporción de menores de 2 años que sufren una coinfección por VRS y SARS-CoV-2 en período de mayor

circulación de la variante ómicron. Sin embargo, estos casos se han asociado a mayor incremento de gravedad definida por hospitalizaciones más prolongadas y mayor necesidad de administración de oxígeno a alto flujo¹⁸. Asimismo, se han publicado numerosos trabajos que evalúan el impacto de la pandemia de COVID-19 en la epidemiología del VRS. En relación con la bronquiolitis de manera global se ha evidenciado, en un estudio que comparó las temporadas 2010-11 a 2019-20 (consideradas prepandémicas) con las temporadas 2020-21 a 2022-23 (pandémicas), como las hospitalizaciones por bronquiolitis durante la pandemia descendieron de manera transitoria y posteriormente se incrementaron de manera marcada durante la fase final de la pandemia. Los pacientes que ingresaron durante este periodo fueron mayores y el porcentaje de ingresos en UCI fue significativamente superior con respecto a la época prepandémica (36,7% frente al 32,2%)¹⁹. En la misma línea han aparecido datos publicados sobre carga de enfermedad por VRS del sistema centinela alemán de 11 temporadas, en los que se ve un mayor riesgo de infecciones en niños mayores en la temporada 2021-22, así como una mayor gravedad en la temporada 2022-23, con mayor proporción de ingreso en UCI y necesidad de ventilación mecánica con respecto a temporadas prepandémicas, postulando, al igual que otros estudios^{20,21}, una posible asociación con una “deuda inmunológica” y una menor inmunidad de base en la población debido a una menor exposición por las medidas no farmacológicas implementadas por la COVID-19²². Igual tendencia se ha evidenciado también en una revisión sistemática de 61 estudios de 19 países a nivel mundial sobre carga de enfermedad en cuanto a hospitalizaciones en menores de 5 años²³.

El nivel de privación socioeconómica podría ser un posible factor de riesgo de mayor morbilidad relacionado con VRS, incluyendo hospitalización, como se ha observado en estudios de países de alta renta, como Escocia o Australia, siendo esta asociación mayor en menores de 2 años^{24,25}.

En relación a los prematuros como grupo de mayor riesgo en los que está recomendada la prevención del VRS por su mayor carga de enfermedad, recientemente se ha publicado una revisión sistemática y meta-análisis de estudios aparecidos desde 1995 a 2021. En relación con los prematuros de <32 semanas de gestación (SG), se estimó que la tasa de incidencia de IVRI por VRS y hospitalización fueron significativamente superiores respecto de los niños nacidos a término (Razón de tasa de incidencia, RR: 1,69-3,87 en los diferentes grupos de edad). En el segundo año de vida, estos prematuros menores de 32 SG tienen una incidencia similar a la de los niños nacidos a término de su misma edad, aunque las tasas de hospitalización fueron significativamente superiores (RR: 2,26; IC 95%: 1,27-3,98). Sin embargo, en el caso de los prematuros entre 32-36 SG, las tasas de incidencia fueron similares a los nacidos a término menores de 1 año, pero con unas tasas de hospitalización en los 6 primeros meses de vida significativamente superiores (RR: 1,93; IC 95%: 1,11-3,26). El factor asociado a eventos graves en caso de infección fue el padecimiento de otras condiciones médicas, como son cardiopatía congénita, traqueotomía, displasia broncopulmonar, patología pulmonar crónica o síndrome de Down (con OR que oscilaron entre 1,40 y 4,23)²⁶. Igualmente, según datos de Canadá de 7 temporadas, los prematuros de <28 SG tuvieron una mayor tasa de hospitalización (23,2 por 1.000 personas y año) en relación a los nacidos a término (3,9 por 1.000 personas y año), persistiendo este mayor riesgo a pesar de aumentar la edad²⁷. También existen trabajos publicados recientemente que confirman el riesgo aumentado de enfermedad grave por VRS en el primer año de vida en patologías como cardiopatías congénitas graves (ORa: 2,89; IC 95%: 2,28-3,65), malformaciones esofágicas (ORa: 3,11; IC 95%: 1,86-5,19) o incluso cardiopatías congénitas de menor complejidad (ORa: 1,43; IC 95%: 1,25-1,63)²⁸.

Sin embargo, a pesar de este mayor riesgo en menores pertenecientes a determinados grupos, los últimos datos publicados siguen confirmando que la mayor carga de enfermedad sigue

estando en los lactantes de menor edad, sanos y nacidos a término, incluso en relación a los casos graves que tienen que ingresar en UCI²⁹.

2.3 Conclusiones

1. La epidemia de infección por VRS en la temporada 2023-24 ha tenido una presentación típica en el otoño-invierno, un patrón de estacionalidad de VRS similar a otras temporadas antes de la pandemia de COVID-19 y un pico de máxima actividad en la semana 51/2023.
2. Se estima que, entre la semana 40/2023 hasta la semana 20/2024, se han atendido 528.700 casos de infección por VRS en Atención Primaria en España, cerca de la mitad que en toda la temporada pasada. En menores de 5 años disminuyó de 256.857 casos en la temporada 2022-23 a 200.121 en la temporada 2023-24.
3. En el ámbito hospitalario, se estima que se han producido en España 22.500 hospitalizaciones por infección por VRS entre la semana 40/2023 hasta la semana 20/2024, frente a 32.980 ocurridas en toda la temporada previa. La reducción más importante se observa en el grupo de menores de 5 años y en especial en los menores de un año, con 3.223 hospitalizaciones (14,3% del total) frente a 14.026 hospitalizaciones por VRS (42,5% del total) en la temporada 2022-23. Se ha estimado una reducción de las hospitalizaciones en menores de un año del 71-77%, lo que supondría un impacto de entre 7.510 y 10.213 hospitalizaciones evitadas en ese grupo de edad.
4. Los últimos datos publicados en la literatura siguen confirmando que la mayor carga de enfermedad está en los grupos de menor edad (la mayoría sanos y nacidos a término), con un mayor riesgo de ingreso de casos graves en los menores de 6 meses.
5. La población infantil con determinadas patologías o situaciones tiene un riesgo más elevado de padecer enfermedad grave por VRS más allá de los 6 meses de vida, como son los prematuros menores de 32 SG o los pacientes con cardiopatías congénitas complejas, entre otras. La OR ajustada para las cardiopatías congénitas graves es de 2,89 (IC 95%. 2,28-3,65), del 3,11 (IC 95%: 1,86-5,19) en el caso de las malformaciones esofágicas y del 1,43 (IC 95%: 1,25-1,63) para las cardiopatías congénitas menos complejas.

3. Inmunoprevención de la enfermedad por VRS

3.1 Anticuerpos monoclonales

A día de hoy se dispone de dos anticuerpos monoclonales autorizados para la prevención de enfermedad por VRS, nirsevimab y palivizumab, y tres en desarrollo, de los cuales solo uno de ellos, clesrovimab, podría presentar solicitud de autorización de evaluación y comercialización antes de fin de 2024. En este documento no se abordará palivizumab, por no formar parte de una estrategia que se considere para estas recomendaciones de utilización sistemática en la población. Se puede consultar más información en el documento 'Recomendaciones de utilización de Nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024'³⁰.

3.1.1 Nirsevimab

Nirsevimab (Beyfortus) es un anticuerpo monoclonal humanizado de clase IgG1k con vida media extendida dirigido contra el sitio antigénico Ø de la proteína F del VRS en su conformación prefusión (PreF) siendo su mecanismo de actuación mediante el bloqueo de la entrada del virus^{8,30,31}.

Desde el 31 de octubre de 2022 está autorizado en la UE para la prevención de enfermedad de las vías respiratorias inferiores por VRS en neonatos y lactantes durante su primera temporada de VRS y hasta 24 meses de edad para los menores con alto riesgo de enfermedad grave en su segunda temporada de VRS. Está disponible en dos presentaciones: jeringa precargada con 50 mg de nirsevimab en 0,5 ml y jeringa precargada con 100 mg de nirsevimab en 1 ml. La pauta recomendada para la 1ª temporada de exposición al virus es una dosis única de 50 mg para lactantes con peso corporal < 5 kg y de 100 mg para lactantes con peso corporal ≥5 kg. Se debe administrar antes del comienzo de la temporada de VRS, o al nacimiento en lactantes nacidos durante la temporada de VRS.

La posología en menores de alto riesgo de enfermedad grave por VRS menores de 24 meses de edad al inicio de su segunda temporada de VRS (incluyendo prematuros hasta 12 meses de edad) es de 200 mg, mediante la administración de dos dosis de 100 mg siempre que pesen ≥10 kg independientemente de si han recibido nirsevimab en la temporada anterior. Si pesan <10 kg se administrará una única dosis de 100 mg³.

La eficacia y seguridad de nirsevimab se han evaluado en dos ensayos clínicos aleatorizados (2:1), doble ciego, controlados con placebo. El estudio D5290C00003, fase IIB, en prematuros sanos de edad gestacional (EG) entre 29 y 35 semanas que se llevó a cabo entre 2016 y 2017³² y el fase III pivotal, MELODY en prematuros de EG ≥35-36 semanas y a término sanos que se exponían a su primera temporada de VRS entre 2021 y 2023^{33,34}. Debido a la pandemia COVID-19 el estudio se vio interrumpido y por ello hay análisis de una 1ª cohorte (con 994 en el grupo nirsevimab y 496 en el grupo placebo) donde se observó una reducción del 74,5% (IC 95%: 49,6-87,1) en el riesgo de adquirir infección de vías respiratorias inferiores por VRS atendidas médicamente (IVRI VRS AM) hasta 5 meses después de su administración³³. Posteriormente, se realizó un segundo análisis con la cohorte completa, una vez se reanudó el reclutamiento, en un estudio que finalmente incluyó 3.012 sujetos (2.009 en brazo de nirsevimab y 1.003 en brazo placebo), donde se estudió la eficacia (reducción del riesgo relativo) de nirsevimab frente a IVRI VRS AM, IVRI VRS AM con hospitalización e IVRI VRS AM muy grave hasta 150 días después de la dosis comparado con placebo (Tabla 5)^{8,34}.

Tabla 5. Eficacia de nirsevimab frente a diferentes definiciones de IVRI VRS AM hasta 150 días después de la administración de la dosis (estudio MELODY, cohorte completa).

Desenlace (<i>end-point</i>)	Nirsevimab (n=2.009)	Placebo (n=1.003)	Eficacia (IC 95%)
IVRI VRS AM	24 (1,2%)	54 (5,4%)	76,4% (62,3-85,2)
IVRI VRS AM con hospitalización	9 (0,4%)	20 (2,0%)	76,8% (49,4-89,4)
IVRI VRS AM muy grave	7 (0,3%)	17 (1,7%)	78,6% (48,8-91,0)

Adaptado de Muller WJ et al³⁴. IVRI VRS AM: infección de las vías respiratorias inferiores por VRS atendida médicamente

La seguridad y farmacocinética de nirsevimab también se evaluaron en un tercer estudio con población con un alto riesgo de enfermedad grave por VRS, MEDLEY, un fase II/III, doble ciego, controlado con palivizumab en el que se aleatorizaron 925 menores de 12 meses (625

prematurados y 310 pacientes con enfermedad pulmonar crónica por la prematuridad o con cardiopatía congénita)^{35,36}. En este estudio las variables de eficacia se extrapolaron de la farmacocinética siendo parte de los objetivos secundarios o exploratorios, observándose una incidencia de IVRI VRS AM del 0,6 % (4/616) en el grupo de nirsevimab y del 1,0% (3/309) en el grupo de palivizumab^{8,36}.

Respecto a seguridad, nirsevimab ha mostrado un buen perfil de seguridad en los ensayos clínicos siendo los eventos adversos más frecuentes ‘erupción cutánea’ y dolor en la zona de inyección, ambos con una frecuencia inferior al 1%. Asimismo, dado su mecanismo de acción no se espera que interfiera con las vacunas de calendario cuando se coadministren en sitios anatómicos diferentes, por lo que se pueden administrar conjuntamente.

Nuevos datos de ensayos clínicos

A continuación, se describen nuevos datos relacionados con nirsevimab desde la publicación del documento de “Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024”¹⁵.

Una posible repercusión epidemiológica por la utilización de nirsevimab sería el desplazamiento de la carga de la enfermedad al segundo año de vida. Sin embargo, nirsevimab no induce inmunidad esterilizante, ya que permite la infección por VRS que a su vez induce la esperada respuesta inmunitaria natural frente al VRS³⁷. En el seguimiento de los participantes de la cohorte completa del ensayo clínico fase III pivotal MELODY durante su segunda temporada de VRS, no se ha observado un aumento en IVRI VRS AM entre los participantes que recibieron nirsevimab (n= 1.944) frente a los que recibieron placebo (n= 967). Cabe señalar que solo recibieron una dosis de nirsevimab antes de la primera temporada de VRS al inicio del estudio. Tampoco se observó ninguna evidencia de desarrollo de formas más graves de infección o enfermedad dependiente de anticuerpos (*antibody dependent enhancement, ADE*)³⁸.

Otra posible repercusión de la utilización de nirsevimab, como con cualquier otra inmunoprofilaxis con un anticuerpo monoclonal, podría ser la presión selectiva que puede causar el fármaco sobre VRS para la selección de mutaciones de escape que confieren resistencia o menor neutralización por nirsevimab. Se caracterizaron por secuenciación los virus aislados en sujetos de los ensayos clínicos fase IIb D5290C00003 y MELODY que tuvieron IVRI VRS AM o que requirieron hospitalización por VRS para identificar posibles mutaciones y el impacto de éstas en la susceptibilidad de nirsevimab frente a los VRS de tipo A y B aislados en las muestras de pacientes³⁹. La frecuencia de infecciones fue similar en cuanto al subtipo de VRS. Ninguna de las mutaciones identificadas estuvo asociada a una mayor gravedad. Para VRS tipo A solo se identificó una mutación en el sitio de unión en 2 sujetos, que no afectó a la susceptibilidad de nirsevimab. Sin embargo, para VRS tipo B, tres de las diez mutaciones identificadas en el sitio de unión se asociaron a una posible resistencia de nirsevimab con un aumento de más de 200 veces la concentración mínima inhibitoria. Si bien éstas, se identificaron en 2 personas que habían recibido una dosis subóptima. Asimismo, se identificaron también 2 mutaciones que aumentaron la susceptibilidad de nirsevimab frente a los VRS tipo B aislados³⁹.

El ensayo clínico fase II/III controlado con palivizumab MEDLEY continuó durante una 2ª temporada de VRS con la cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar crónica o con cardiopatía congénita que continúan teniendo un alto riesgo de enfermedad grave por VRS hasta los 24 meses de edad. De los 310 pacientes incluidos en esta cohorte, 262 continuaron en el estudio durante la 2ª temporada. De ellos, 220 recibieron 200 mg de nirsevimab en su 2ª temporada (40 habían recibido palivizumab y 180 nirsevimab en la 1ª temporada), de los

cuales solo hubo un caso de infección por VRS, lo que representa el 0,5 % (n = 1/180) de los participantes en el grupo nirsevimab/nirsevimab. El 98% de los pacientes que recibieron nirsevimab en la 2ª temporada alcanzaron el valor de AUC (área bajo la curva, por sus siglas en inglés *area under the curve*) sérica de concentración de nirsevimab asociada con la eficacia en prevenir IVRI VRS AM en menores sanos. La reexposición a una segunda dosis de nirsevimab en la 2ª temporada de VRS no parece estar asociada al desarrollo de anticuerpos anti-nirsevimab ni a reacciones de hipersensibilidad tipo 1 o problemas de seguridad distintos a los ya recogidos en la ficha técnica de nirsevimab⁴⁰. Durante las dos temporadas del ensayo se observaron veinticinco casos de infección confirmada por VRS, 22 durante la primera temporada y 3 durante la segunda, de los cuales se pudo secuenciar el genoma viral para su caracterización genética. La secuenciación molecular de los virus VRS A (n= 14) no detectó sustituciones en el sitio de unión de nirsevimab, mientras entre los aislados de VRS B (n= 11) las dos combinaciones de mutaciones I206M+Q209R e I206M+Q209R+S211N en el sitio de unión de nirsevimab fueron las únicas sustituciones detectadas, aunque fenotípicamente no afectaban a la susceptibilidad del virus a la neutralización por nirsevimab⁴¹.

En Francia se está llevando a cabo un estudio observacional multicéntrico, POLYRES, donde están caracterizando los VRS detectados en menores infectados tras haber recibido nirsevimab comparándolos con menores infectados por VRS que no han recibido nirsevimab como grupo control (en un ratio 1:1). El estudio tiene una duración de 3 años hasta enero del 2026⁴². Los primeros resultados correspondientes a la temporada 2023-2024 muestran la inclusión inicial de 346 casos de niños confirmados para VRS inmunizados con nirsevimab junto a 349 casos del grupo control. A partir de las muestras respiratorias de estos pacientes fue posible obtener 545 secuencias de alta calidad (285 correspondientes a pacientes previamente inmunizados), las cuales permitieron identificar diferentes genotipos. La distribución de los virus de pacientes inmunizados y no inmunizados fue similar para todos los genotipos, salvo para el genotipo B.D.E.1 (VRS-B), donde se observaba más de un 75% de virus procedentes del grupo control. En las 472 secuencias de virus VRS-A (236 de pacientes inmunizados) se pudieron detectar diferentes mutaciones dentro del sitio antigénico Ø de la proteína F, algunas de ellas no caracterizadas (E66G, 1; K209R, 1; y, S211R, 1) o no asociada a una menor neutralización por nirsevimab (N63S, 7); las mutaciones N63S (4), K209R (1) y S211R (1) fueron observadas en virus de pacientes inmunizados. En las 73 secuencias de virus VRS-B (24 de pacientes inmunizados), se pudieron detectar 3 mutaciones previamente no caracterizadas (N63D, 1; I64M+K65E, 1; y, I64V, 8) y otra (N208D, 1) asociada a menor neutralización por nirsevimab; las mutaciones I64M+K65E (1), I64V (5) y N208D (1) se detectaron en virus de pacientes inmunizados. Fenotípicamente, todos los virus VRS-A estudiados con las mutaciones detectadas en el sitio antigénico Ø de la proteína F del VRS se consideraron susceptibles de ser neutralizados por el anticuerpo monoclonal⁴³. Sin embargo, los virus VRS-B con la mutación N208D (previamente caracterizada) y la combinación I64M+K65E fenotípicamente se caracterizaron como resistentes. Virus con estas mutaciones o combinación de mutaciones en el sitio antigénico Ø de la proteína F no se han detectado en los virus circulantes en Cataluña durante la temporada 2023-2024⁴⁴.

Un estudio realizado en Minnesota entre julio de 2023 y febrero de 2024 secuenció 575 muestras de VRS para vigilar su diversidad genómica. Se encontraron diferencias entre los subtipos A y B, mostrando mayor diversidad el subtipo A. Además, se identificaron 23 clústeres de genomas idénticos, lo que sugería transmisión local reciente. Importante destacar que se encontró un clado de 8 genomas de VRS-B con la mutación K68N en la proteína F, asociada con resistencia a nirsevimab, con un ancestro común estimado entre septiembre y noviembre de 2023. Este hallazgo subraya la importancia de la vigilancia genómica para identificar posibles variantes resistentes⁴⁵.

En un análisis de un modelo farmacocinético poblacional creado a partir de todos los datos recogidos de cinco ensayos clínicos de nirsevimab en diferentes fases de desarrollo, se observó que los anticuerpos anti-nirsevimab podrían tener un efecto significativo en la eliminación de nirsevimab, ya que esta fue 12,4% mayor en los participantes con anticuerpos anti-nirsevimab positivos que los negativos. En cualquier caso la incidencia global de anticuerpos anti-nirsevimab fue baja, alrededor del 6%, detectándose la mayor parte al día 360⁴⁶.

Respecto al ensayo clínico fase II abierto no controlado, MUSIC⁴⁷, que finalizó en febrero 2023 e incluyó 100 menores inmunodeprimidos^a de 24 meses de edad de 8 países, incluida España, que recibieron una dosis de nirsevimab en su 1ª temporada (n=46) o en su 2ª temporada de VRS (n=54) y fueron seguidos 12 meses. En este estudio se observaron concentraciones séricas de nirsevimab similares a las observadas en estudios en menores sanos (MELODY) a día 151 tras su administración. No se reportaron casos de IVRI VRS AM hasta 150 días después de la dosis^{48,49}.

El perfil de seguridad de nirsevimab fue similar al observado en otros estudios e incluido en la ficha técnica. Once pacientes desarrollaron anticuerpos anti-nirsevimab, pero no se asociaron a reacciones adversas graves o no conocidas. Si bien los 9 pacientes que presentaron anticuerpos frente a nirsevimab en el día 361 tendieron a tener menores concentraciones de nirsevimab (inferiores al límite de detección) frente a los que no los presentaron. Esto también se observó en el estudio MELODY (1ª cohorte), lo que indica que los anticuerpos anti-nirsevimab influyen en la farmacocinética de nirsevimab entre los días 151 y 361; sin embargo, no se espera que este hecho tenga una repercusión clínica. Cabe señalar que puede deberse a condiciones asociadas con pérdidas de proteínas que presentaban varios de estos pacientes^{48,49}.

Ensayos clínicos en curso o planificados

El análisis primario del ensayo clínico fase 3b, abierto, HARMONIE (Hospitalized RSV Monoclonal Antibody Prevention) que se está llevando a cabo en Reino Unido, Alemania y Francia incluye 8.058 menores de 12 meses sanos nacidos con EG \geq 29 semanas durante su 1ª temporada de VRS, aleatorizados 1:1 con nirsevimab (n=4.037) frente a no intervención (n=4.021) y en condiciones similares a la práctica clínica habitual. Este análisis ha mostrado una eficacia a los 180 días del 83,2% (IC 95%: 67,8-92,0) para prevenir hospitalizaciones por VRS (Tabla 6)⁵⁰. Se realizará el análisis final una vez se complete el seguimiento de 12 meses de todos los participantes.

En el subanálisis realizado por edad en el momento de la aleatorización, solo se observó una eficacia frente a hospitalización por IVRI por VRS estadísticamente significativa en los \leq 3 meses de edad. Estos resultados podrían explicarse porque el subgrupo de \leq 3 meses era bastante más numeroso (1.962 recibieron nirsevimab) respecto de los que lo recibieron en 3 a 6 meses (959) o de mayores de 6 meses (1.116).

Finalmente, el estudio fase III CHIMES controlado con placebo, actualmente reclutando participantes en China, tiene un objetivo primario similar al de los ensayos clínicos anteriores. Se esperan reclutar 800 participantes y que finalice en 2025⁵¹.

^a Los menores presentaban las siguientes condiciones que inducen inmunosupresión: inmunodeficiencia primaria (n=33), tratamiento sistémico con altas dosis de corticoesteroides (n=29), quimioterapia inmunosupresora (n=20) antecedentes de trasplante de órganos sólidos o médula ósea (n=16), otra terapia inmunosupresora (n=15), infección por VIH (n=8; algunos con más de una condición).

Tabla 6. Eficacia de nirsevimab frente a diferentes definiciones de IVRI VRS AM durante temporada 2022-2023 (HARMONIE)

Desenlace (endpoint)	Nirsevimab (n=4.037)	Standard of Care (no intervención farmacológica) (n=4.021)	Eficacia ¹ (IC 95%)
Hospitalización por IVRI VRS	11 (0,3%)	60 (1,5%)	83,2% (67,8-92,0)
IVRI VRS muy graves	5 (0,1%)	19 (0,5%)	75,7% (32,8-92,9)
Hospitalización por IVRI por cualquier causa	45 (1,1%)	98 (2,4%)	58,0 (39,7-71,2) ²

Adaptado de Drysdale SB et al⁵⁰. IVRI VRS: infección de las vías respiratorias inferiores por VRS

¹Eficacia estimada como (1-razón tasas de incidencia). ²IC 95% nominal

3.1.2 Otros anticuerpos monoclonales en desarrollo

Clesrovimab (MK-1654), desarrollado por el laboratorio MSD, es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano aislado a partir de células B de memoria de adultos con vida media extendida optimizado con mutaciones YTE en el dominio Fc. Este fármaco actúa específicamente sobre el sitio antigénico IV de la proteína F del VRS, tanto en su forma preF como postF, y en análisis provisionales ha mostrado una capacidad neutralizante similar a nirsevimab⁵². Es el que está más avanzado en su desarrollo clínico.

Recientemente se han presentado los resultados de un estudio fase IIb/III doble ciego comparado con placebo, en prematuros con EG ≥ 29 semanas y nacidos a término sanos, cuyo objetivo primario es estudiar el impacto de clesrovimab en la reducción de IVRI VRS AM hasta 150 días tras su administración en su primera temporada de VRS⁵³. Este estudio incluyó a 2.411 niños de edad media en el momento de la aleatorización de 3 meses que recibieron clesrovimab a dosis única de 105 miligramos y 1.203 que recibieron placebo y que se siguieron más de 240 días. En la tabla 7 se presentan los datos de eficacia con un seguimiento de 180 días. La eficacia fue similar para los subtipos A y B de VRS⁵⁴.

La seguridad se monitorizó hasta el día 365 y la mayoría de los efectos adversos fueron leves/moderados y comparables con los del grupo placebo.

Tabla 7: Eficacia de clesrovimab frente diferentes definiciones de infección respiratoria inferior médicamente atendida (IRIMA) a los 180 días tras la administración.

Desenlace (endpoint) asociado a VRS	Clesrovimab Casos	Placebo Casos	Eficacia (%) (IC 95%)
IRIMA grave	2	12	91,7 (62,9-98,1)
Hospitalización	11	29	81,3 (62,5-90,7)
IRIMA con ≥ 2 indicadores de gravedad ¹	11	42	87,2(75,1-93,4)
IRIMA con ≥ 1 indicador de gravedad ¹	64	77	59,5 (43,3-71,1)

Adaptado de presentación en ID week⁵⁴.

¹Jadeo, retracciones intercostales, hipoxemia, taquipnea o deshidratación por síntomas respiratorios. IRIMA grave: Hipoxemia grave (SpO2 <90% en aire ambiente a nivel del mar; <87% en aire ambiente a altitud ≥ 1800 m) o necesidad de cánula nasal de alto flujo, o soporte ventilatorio mecánico.

Asimismo hay un estudio fase III en marcha para este fármaco en menores con alto riesgo de enfermedad grave por VRS, es parcialmente ciego y se compara con palivizumab y placebo. Empezó en noviembre de 2021, tiene previsto reclutar 1.000 participantes y finalizar en junio de 2025⁵⁵.

Hay otros dos anticuerpos monoclonales con vida media extendida desarrollados por Gates MRI y Trinomab biotechnology que están en fases más iniciales del desarrollo, fase I y fase II, respectivamente⁵⁶.

3.2 Vacunas en el embarazo

Con los datos de inmunogenicidad relativos a la vacunación materna y al paso transplacentario de anticuerpos ya se conocía desde 1981, que unos niveles altos de anticuerpos neutralizantes frente a VRS eran importantes en la prevención de la enfermedad en lactantes^{57,58}, fenómeno recientemente corroborado al relacionar los niveles maternos de anticuerpos frente a VRS y la hospitalización de niños menores de tres meses⁵⁹.

A pesar de que la transferencia placentaria puede estar influida por varios factores⁶⁰ -subclases de IgG, edad gestacional, presencia de infección por VIH, malaria o hipergammaglobulinemia- en ausencia de los mismos, los títulos maternos de anticuerpos frente a VRS se correlacionan bien con los presentes en el cordón umbilical⁶¹, para ir decayendo en los primeros cuatro-seis meses de vida. La transferencia placentaria aumenta a medida que es mayor la edad gestacional, lo que hace que los niños prematuros tengan mayor riesgo de padecer enfermedad grave por VRS⁶². La respuesta inmune de la embarazada está condicionada por su memoria inmunológica al VRS y se caracteriza por inducir una respuesta policlonal de anticuerpos de alta afinidad que la hace resiliente a mutaciones del virus y que ofrece, adicionalmente, protección desde el nacimiento⁶³.

A fecha de elaboración de este documento solo hay una vacuna autorizada en el embarazo, RSVpreF (Abrysvo) y dos en desarrollo⁶⁴. Asimismo, otras dos vacunas ResVax (Novavax) y RSVPreF3 (GSK) paralizaron su desarrollo en gestantes por no cumplir el objetivo primario del ensayo fase III y por una señal de seguridad de partos prematuros.

3.2.1 Vacuna RSVpreF

La vacuna RSVpreF (Abrysvo) de Pfizer es una vacuna bivalente -subgrupos A y B- no adyuvada, elaborada con tecnología recombinante, con 60 microgramos de la glicoproteína F estabilizada en la conformación de prefusión del subgrupo VRS-A y 60 microgramos del glicoproteína F estabilizada en prefusión del subgrupo VRS-B. Se autorizó en la UE el 23 de agosto 2023 con la indicación de administración entre las semanas 24 y 36 de embarazo para proteger al lactante desde el nacimiento hasta los seis meses de edad⁶⁵. Esta vacuna está también aprobada para la inmunización activa de personas de 60 años de edad o más frente a la misma enfermedad.

Cabe señalar que, a fecha de elaboración de este documento, la vacuna RSVpreF (Abrysvo) está disponible en España en las oficinas de farmacia. Su dispensación está sujeta a prescripción médica con prescripción médica⁶⁶.

Inmunogenicidad y eficacia

En 2022 se publicó un análisis provisional de la fase IIb⁶⁷ de un ensayo clínico que incluyó a una cohorte de 406 mujeres y 403 lactantes, de las que 327 (80,5%) recibieron la vacuna a finales del segundo o del tercer trimestre de gestación. La ratio de la media geométrica al 50% de los títulos de anticuerpos neutralizantes en los lactantes cuyas madres fueron vacunadas o recibieron placebo osciló entre 9,7 y 11,7 frente a VRS-A y desde 13,6 a 16,8 para VRS-B. Los ratios de transferencia transplacentaria de anticuerpos oscilaron entre 1,41 a 2,10, independientemente del momento de la gestación en la que recibieron la vacuna (24 a 36 SG)

y fueron superiores en las formulaciones de vacunas que no contenían aluminio respecto de las que sí lo incluían. Con carácter *post hoc* se estimó la eficacia de la vacuna administrada a las embarazadas, medida por la reducción del riesgo relativo en los lactantes cuyas madres fueron vacunadas o recibieron placebo. La eficacia observada en la temporada 2019/20 -entre noviembre 2019 y marzo 2020- llegó al 84,7% (IC 95%: 21,6-97,6) frente a IVRI VRS AM y del 91,5% (IC 95%: -5,6 a 99,8) frente al mismo desenlace, pero de carácter grave.

En abril de 2023 se publicaron los resultados de la fase III del estudio doble ciego MATISSE⁶⁸, llevado a cabo en 18 países y en el que se aleatorizaron embarazadas de menos de 49 años con edades gestacionales comprendidas entre 24 y 36 semanas que recibieron una dosis de la vacuna RSVpreF o placebo. El objetivo primario era calcular la eficacia de la vacuna frente a IVRI AM, grave o no grave, y causada por VRS en lactantes de menos de 90, 120, 150 y 180 días de edad⁶⁹. Las definiciones para cada uno de los objetivos eran:

- *Infección respiratoria AM*: visita médica por la infección + resultado positivo a VRS.
- *Infección respiratoria inferior AM*: visita médica por la infección + resultado positivo a VRS y uno de los siguientes: taquipnea o saturación de O₂ <95% o retracciones de la pared costal.
- *Infección respiratoria inferior grave AM*: visita médica por la infección + resultado positivo a VRS y uno de los siguientes: taquipnea o saturación de O₂ <95% o cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica o ingreso en UCI >4 horas o inconsciencia/ausencia de respuestas.

Un total de 3.682 embarazadas recibieron vacuna y 3.676 placebo, evaluándose 3.570 y 3.558 lactantes, respectivamente. Para los primeros 90 días de vida la eficacia de la vacuna frente a enfermedad grave alcanzó el 81,8% (IC 99,5%: 40,6-96,3) y el 69,4% (IC 97,58%: 44,3-84,1) en los primeros 180 días (Tabla 2 del Anexo 1). A los 90 días y frente a la enfermedad, independientemente de la gravedad, la eficacia fue del 57,1% (IC 99,5%: 14,7-79,8). Más allá de los 180 días y hasta los 360 la eficacia frente a la IVRI AM fue descendiendo progresivamente (Tabla 1 del Anexo 1). La eficacia frente a las hospitalizaciones se mantuvo en los primeros 180 días para ser no significativa a partir de los seis meses (Tabla 3 del Anexo 1). Para la IVRI VRS AM en los primeros seis meses la eficacia se situó alrededor del 40% (Tabla 4 del Anexo 1). La eficacia vacunal para la IVRI AM de cualquier causa no fue significativa a lo largo del año desde el nacimiento, aunque hay que tener presente que el ensayo tuvo lugar durante la pandemia por COVID-19 y que solamente el 22% de las IVRI AM en los primeros 180 días fueron causadas por VRS (Tabla 5 del Anexo 1). Respecto a los subgrupos de VRS-A o B la eficacia vacunal frente a IVRI AM grave y las no grave no mostró diferencias significativas. Para más detalle ver [Anexo 1](#).

En el ensayo clínico la mayoría de los lactantes cuyas madres estaban en el grupo de vacunadas (96,1%) y en el de placebo el 95,6% recibían lactancia materna y la mayoría con una duración de, al menos, los seis primeros meses de vida. No se observaron diferencias significativas en la eficacia vacunal frente a IVRI AM entre los alimentados exclusivamente con leche materna respecto de los que no la recibían y entre los que la recibían durante más o menos tiempo⁷⁰.

En el congreso de la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)* en abril 2024 se han presentado datos adicionales recogidos hasta octubre 2023 y que representan el análisis final, en relación a la eficacia de la vacuna⁷¹. Frente a la hospitalización por IVRI VRS AM grave o por IVRI VRS AM, a los 90 o 180 días la eficacia se representa en la *Tabla 8*.

Tabla 8. Eficacia frente a la hospitalización por IVRI VRS AM grave o por IVRI VRS AM a los 90 o 180 días⁷¹

Intervalo de tiempo tras nacimiento	Vacunadas con RSVpreF (n= 3.585) Nº casos (%)	Placebo (n= 3.563) Nº casos (%)	Eficacia vacunal (IC 95%)
Eficacia frente a hospitalización por IVRI VRS AM grave			
90 días	6 (0,2)	27 (0,8)	77,8 (45,1-92,5)
180 días	14 (0,4)	39 (1,1)	64,1 (32,4-82,0)
Eficacia frente a hospitalización por IVRI VRS AM			
90 días	9 (0,3)	30 (0,8)	70,0 (35,2-87,5)
180 días	19 (0,5)	42 (1,2)	54,8 (20,5-75,2)

Adaptado de Simoes et al⁷⁰ y de la presentación en la reunión del ESCMID abril 2024

IVRI VRS AM: infección de las vías respiratorias inferiores por VRS atendida médicamente

La eficacia de la vacuna frente a las hospitalizaciones debidas a infecciones por VRS a los días 90, 120, 150 y 180 tras el nacimiento se expone en la Tabla 9.

Tabla 9. Eficacia frente a hospitalizaciones causadas por VRS a los 90, 120, 150 y 180 días⁷¹

Tiempo tras nacimiento	Vacunadas con RSVpreF (n=3.585) Nº casos (%)	Placebo (n= 3.563) Nº casos (%)	Eficacia vacunal (IC 99,17%)
90 días	10 (0,3)	33 (0,9)	69,7 (37,1-86,7)
120 días	15 (0,4)	39 (1,1)	61,5 (28,6-80,3)
150 días	18 (0,5)	42 (1,2)	57,1 (23,9-76,8)
180 días	21 (0,6)	47 (1,3)	55,3 (23,8-74,6)

Adaptado de Simoes et al⁷⁰ y de la presentación en la reunión del ESCMID abril 2024

La eficacia frente a la IVRI AM grave o por IVRI AM, asociada a VRS, a los 90, 120, 150 y 180 días se refleja en la Tabla 10.

Tabla 10. Eficacia frente a la IVRI AM grave o IVRI AM por VRS, a los 90, 120, 150 y 180 días⁷¹

Intervalo de tiempo tras nacimiento	Vacunadas con RSVpreF (n= 3.585) Nº casos (%)	Placebo (n= 3.563) Nº casos (%)	Eficacia vacunal*
Eficacia frente a IVRI AM grave			
90 días	6 (0,2)	34 (0,1)	82,4 (57,5-93,9)
120 días	13 (0,4)	49 (1,4)	73,5 (50,3-86,8)
150 días	18 (0,5)	61 (1,7)	70,5 (49,4-83,6)
180 días	21 (0,6)	70 (2,0)	70,0 (50,6-82,5)
Eficacia frente a IVRI AM			
90 días	25 (0,7)	59 (1,7)	57,6 (31,3-74,6)
120 días	40 (1,1)	88 (2,5)	54,5 (33,2-69,5)
150 días	55 (1,5)	110 (3,1)	50,0 (30,3-64,5)
180 días	67 (1,9)	132 (2,7)	49,2 (31,4-62,8)

Adaptado de Simoes et al⁷⁰ y de la presentación en la reunión del ESCMID abril 2024.

IVRI VRS AM: infección de las vías respiratorias inferiores por VRS atendida médicamente

*El intervalo de confianza a los 90 días es 99,5% y del 97,58% para el resto de los parámetros.

Aunque no hay datos publicados que muestren un efecto de la vacunación materna sobre la dosis neonatal de los anticuerpos monoclonales, no se esperan interferencias debido a la respuesta inmune policlonal inducida por la vacuna⁶².

Se desconoce hasta la fecha la eficacia de una primera dosis de la vacuna para proteger a los nacidos en embarazos posteriores y tampoco el perfil de seguridad de dosis repetidas de vacuna administradas durante embarazos posteriores⁷².

Las diferencias en eficacia según el momento de la gestación en el que se recibe la vacuna se reflejan en la tabla 11 y en la tabla 12 se expone la eficacia frente a infección respiratoria inferior grave asociada a VRS por el momento de la vacunación y la edad del lactante.

Tabla 11. Estimaciones de la eficacia en los primeros 180 días de vida según el momento de la administración de la vacuna (semanas de gestación, SG)

Desenlaces	Vacunadas 24-36 SG Eficacia vacunal (IC 95%)	Vacunadas 32-36 SG Eficacia vacunal (IC 95%)
Infección respiratoria inferior por VRS atendida médicamente	51,3 (29,4-66,8)	57,3 (29,8-74,7)
Hospitalización por Infección respiratoria inferior por VRS	56,8 (10,1-80,7)	48,2 (22,9-79,6)
Ingreso en UCI en niños hospitalizados por infección por VRS	42,9 (-124,8 a 87,7)	1 caso en el grupo vacuna y 2 en el placebo
Infección respiratoria inferior de cualquier causa atendida médicamente	2,5 (-17,9 a 19,4)	7,3 (-15,7 a 25,7)
Hospitalización por infección respiratoria inferior de cualquier causa	28,9 (-2,0 a 50,8)	34,7 (-18,8 a 64,9)

Adaptado de la presentación en la reunión del ACIP del 22 septiembre 2023⁷²

Tabla 12. Eficacia frente a infección respiratoria inferior grave por VRS según el momento de la vacunación durante el embarazo (semanas de gestación, SG) y según la edad del lactante

Tiempo tras nacimiento	Vacunadas 24-36 SG Eficacia (%)	Vacunadas 28-32 SG Eficacia (%)	Vacunadas 32-36 SG Eficacia (%)
0-90 días	81,8 (40,6-96,3)	90,6 (35,0-99,8)	91,1 (38,8-99,8)
0-180 días	69,4 (44,3-84,1)	88,5 (51,8-98,7)	76,5 (41,3-92,1)

Adaptado de la presentación en el Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting de la FDA del 18 mayo 2023⁶⁹

Interferencia descrita con otras vacunas

Respecto a la coadministración de la vacuna RSVpreF (Abrysvo) con otras vacunas, de acuerdo con la ficha técnica aprobada solo hay datos de coadministración con la vacuna tetravalente frente a la gripe y con la vacuna dTpa. No se dispone de datos de coadministración con vacunas frente COVID-19.

En relación a la vacuna dTpa en el estudio fase IIb, donde se estudió la seguridad e inmunogenicidad de la coadministración con la vacuna RSVpreF (Abrysvo), se observó una menor respuesta inmune frente a los antígenos pertactina, fitohemaglutinina filamentosa y toxina pertussis en la administración concomitante en comparación con la administración separada y no cumplió los criterios de no inferioridad. Se desconocen las razones para esta interferencia al igual que la relevancia clínica de este hallazgo. Sin embargo, se cumplieron los criterios de no inferioridad en cuanto a respuesta inmune inducida cuando se administró de forma concomitante con dTpa en mujeres sanas no embarazadas, para VRS-A, VRS-B, difteria y tétanos comparada a las inducidas por ambas vacunas administradas por separado. Respecto a su seguridad no se observaron diferencias entre ambos grupos⁷³.

A este respecto, la ficha técnica de la vacuna RSVpreF (Abrysvo) recomienda que haya un intervalo al menos 2 semanas entre su administración y la de vacuna dTpa. Sin embargo, autoridades sanitarias de EEUU, Canadá y Reino Unido sí permiten la coadministración, si no ha sido posible su administración separada.

Respecto a la vacuna frente gripe, se han realizado estudios de coadministración con dos vacunas tetravalentes, inactivada adyuvada una y no adyuvada otra, en personas de 50 o más años. En uno los estudios en coadministración se observaron títulos de anticuerpos neutralizantes para VRS-A y B inferiores y títulos de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación para la gripe A y B inferiores en comparación con el grupo de administración por separado. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos⁷⁴. En el otro estudio de coadministración sí se alcanzaron los criterios de no-inferioridad para todos los componentes⁷⁵. De acuerdo con la ficha técnica ambas vacunas se pueden administrar concomitantemente.

Seguridad

En los ensayos clínicos se constató un buen perfil de seguridad en el desarrollo clínico de esta vacuna. Con una base de datos de más de 4.000 embarazadas, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor en el lugar de administración (41%), cefalea (31%) y mialgia (27%). La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve a moderada, resolviéndose en los 2-3 días posteriores a la aparición. No se detectaron problemas graves de seguridad en las participantes ni en sus hijos durante el seguimiento hasta 24 meses⁷⁶.

La incidencia de acontecimientos adversos notificados dentro de 1 mes después de la inyección o dentro de 1 mes después del nacimiento fue similar en el grupo de la vacuna (37%) y el grupo de placebo (35%). La incidencia de parto prematuro fue del 5,7% en el grupo de hijos/as de vacunadas (201 casos) y del 4,7% en el grupo de placebo (169 casos), mientras que la de bajo peso al nacimiento fue del 5,1% (181 casos) frente a 4,4% (155 casos), respectivamente⁷⁶.

La incidencia de eventos adversos graves informados en menores desde el nacimiento hasta los 24 meses fue similar en los dos grupos. Los investigadores no consideraron que ningún evento adverso grave en lactantes estuviera relacionado con la vacuna.

Respecto de los partos prematuros, solo se detectó un desbalance en países de ingresos medio-alto (7,5% en el grupo vacunadas frente a 4,1% en el grupo placebo). La incidencia se mantuvo por debajo de los niveles basales en estos países (Sudáfrica y Brasil), si bien comparar las incidencias es complicado por el sesgo que supone la población de un ensayo clínico. No se ha establecido una asociación causal entre el uso de la vacuna en embarazadas y la prematuridad, ni se ha identificado una explicación biológica^{77,78}.

En la ficha técnica de la FDA figura una advertencia sobre un potencial riesgo de parto prematuro. Para evitar este riesgo, advierten que la administración de la vacuna debe producirse entre las semanas 32-36 de embarazo, según la indicación aprobada en EEUU⁷⁹. En la ficha técnica aprobada en la UE no figura ninguna advertencia al respecto.

Esta vacuna se ha utilizado en EEUU en la temporada 2023-24, donde se ha realizado un estudio observacional retrospectivo de cohortes en 2 hospitales de Nueva York entre septiembre 2023 y enero 2024 que evaluó la seguridad de la vacuna en embarazadas que recibieron la vacuna a las 32 SG o más. El estudio incluyó 2.973 embarazadas de las cuales 1.026 (34,5%) recibieron la vacuna, la mayoría durante la 34 SG. El grupo de vacunadas era mayor que el de no vacunadas, edad media 35,3 años (rango intercuartílico, IQR, 33,1-38,1)

frente a 34,6 años (IQR: 31,9-37,3), $p < 0,01$). No se observó un aumento significativo en el riesgo de parto prematuro (OR ajustado= 0,87; IC 95%: 0,62-1,20), sin embargo, sí se observó un mayor riesgo de episodios hipertensivos del embarazo (20,1% en el grupo vacunadas frente a 18,1% en no vacunadas, HR= 1,43; IC 95%: 1,16-1,77) y para bajo peso para la edad gestacional al nacimiento se obtuvo un OR ajustado=1,16; (IC 95%: 0,89-1,50). En este estudio no se encontraron diferencias significativas en otros resultados neonatales, ingreso en cuidados intensivos neonatales o sepsis^{80,81}.

3.3 Conclusiones

1. Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal de vida media extendida que ha mostrado perfiles adecuados de eficacia y seguridad en los ensayos clínicos y que confiere protección durante al menos 5 meses tras la administración de una dosis. Tras completar el seguimiento de la cohorte completa del estudio pivotal ha mostrado una eficacia del 76,4% (IC 95%: 62,3-85,2) frente a IVRI por VRS atendida médicamente. La eficacia frente a hospitalización por IVRI por VRS fue del 83,2% (IC 95%: 67,8-92,0).
2. Nirsevimab no induce inmunidad esterilizante, permitiendo el desarrollo de una respuesta inmunitaria natural frente al VRS tras la infección por este virus. En el seguimiento de la 2ª temporada de sujetos que recibieron nirsevimab en ensayos clínicos no se ha observado el desarrollo de formas más graves de infección o enfermedad dependiente de anticuerpos (ADE). Tampoco se ha observado una selección de mutaciones en el sitio de unión de nirsevimab del virus que se asocian al escape de la inmunidad adquirida, pero es importante vigilar este riesgo.
3. La vacuna frente a VRS autorizada en la embarazada (RSVpreF, Abrysvo) ha mostrado una eficacia del 81,8% (IC 99,5%: 40,56-96,3%) en la prevención de la infección respiratoria inferior de carácter grave en los lactantes en los tres primeros meses de vida. Para este parámetro la mayor eficacia se obtiene al vacunar entre las semanas 28 y 36 de gestación. Asimismo, la eficacia vacunal frente a hospitalizaciones por VRS en los primeros 90 días de vida es de 69,7% (IC 99,17%: 37,1-86,7).
4. Se enfatiza la importancia de la vigilancia postcomercialización de la seguridad de la vacuna, particularmente para evaluar el riesgo potencial de partos prematuros y episodios hipertensivos en la gestación.
5. Respecto a su coadministración con otras vacunas, se ha observado una menor respuesta inmune frente a tosferina (vacuna dTpa) en el grupo de administración concomitante. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. En la ficha técnica se recomienda un intervalo de al menos 2 semanas entre la administración de ambas vacunas. Respecto a la vacuna frente a la gripe, la vacuna frente a VRS se puede administrar de forma concomitante con vacunas antigripales inactivadas adyuvadas y no adyuvadas.

4. Efectividad e impacto de las estrategias de prevención utilizadas en la temporada 2023-2024

A nivel mundial, además de España, solo Luxemburgo⁴, Suecia (en población de alto riesgo)⁵, Francia⁶, Chile^{82,83} y EE.UU.⁷ han emitido e implementado recomendaciones específicas de utilización de nirsevimab para la temporada 2023-24. En EE.UU., el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) también emitió recomendaciones de utilización de la vacuna RSVPref⁸⁴ en mujeres embarazadas entre las semanas 32 y 36 de gestación. Es el único país junto con Argentina⁸⁵ que ha implantado un programa de vacunación sistemática maternal a nivel poblacional en la temporada 2023-24.

4.1 Experiencia con nirsevimab en España

En España se ha utilizado la estrategia de inmunización pasiva con nirsevimab en los menores de 6 meses al inicio de la temporada, así como a los nacidos durante dicha temporada y a los menores de alto riesgo de enfermedad grave antes de cada temporada de VRS hasta cumplir los 24 meses de edad en la temporada 2023-24 y se ha recomendado igualmente para la 2024-25.

Se han administrado más de 277.000 dosis de nirsevimab en la temporada 2023-2024. La cobertura media alcanzada en recién nacidos ha sido del 92,27% con un rango entre 85,64% y 97,91% entre las diferentes CCAA. La cobertura media en nacidos fuera de la temporada (entre el 1 de abril de 2023 y 30 de septiembre 2023) ha sido algo menor, 87,77% con un rango entre 76,90% y 99,76% (*datos no publicados*). Aunque no se dispone de datos de coberturas de vacunación para el conjunto del país, en varios hospitales se ha observado que el número de menores de alto riesgo inmunizados con nirsevimab en la temporada 2023-2024 ha sido similar a los que recibieron palivizumab en temporadas anteriores no habiéndose observado un aumento en la hospitalización con infección por VRS en este grupo de población.

La mayoría de los recién nacidos durante la temporada, incluidos los prematuros y otros grupos de riesgo, han recibido nirsevimab en el ámbito hospitalario previo al alta. Los nacidos entre el 1 de abril y el inicio de la temporada de VRS (30 septiembre 2023) lo han recibido en su mayoría en atención primaria.

La base de datos FEDRA recopila las sospechas de reacciones adversas a medicamentos notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia por los profesionales sanitarios y los ciudadanos. Durante la campaña de inmunización 2023-24 se han recibido 95 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con nirsevimab, lo que supone 34 casos por 100.000 dosis administradas. Los eventos más frecuentemente comunicados están relacionados con falta de efectividad seguidos de pirexia y erupción. El análisis de los datos de FEDRA no ha identificado nuevos posibles riesgos asociados a nirsevimab⁸⁶.

Una evaluación completa de la implementación de la primera campaña poblacional de inmunización frente a VRS con nirsevimab realizada en la Región de Murcia, donde se ha alcanzado una cobertura del 91,5 % para los nacidos durante la temporada y del 88,3% globalmente para los nacidos entre abril de 2023 y marzo de 2024, ha mostrado que la estrategia de inmunización precoz de los nacidos durante la temporada, antes del alta de la maternidad, resultó exitosa ya que solo el 4,9% prefirió no inmunizarse en la maternidad. En ellos, el retraso medio para recibir nirsevimab se demoró hasta los 27,45 días lo que supone un importante riesgo de infección en plena temporada de circulación del virus. Se observó además una menor cobertura en la población de origen inmigrante en los nacidos en temporada (88,2 % en población de origen migrante frente a 93,1 % en población de origen

español) con respecto a los inmunizados antes de la temporada (82,5 % frente a 89,3 %, respectivamente). El ritmo de inmunización fue rápido, ya que para los nacidos antes del inicio de la campaña la media para ser inmunizados fue de 15,63 días, sin diferencias entre menores sanos y de riesgo. Estos datos avalan la inmunización antes de la temporada del VRS (el 90 % de los niños que se pusieron al día habían sido inmunizados el 3 de noviembre contando con el comienzo de campaña el 25 de septiembre). La edad media a la que todos los niños habían sido inmunizados con nirsevimab fue inferior en los niños sanos en comparación con los que presentaban condiciones de riesgo (49,65 frente a 232,85 días), lo cual es normal dada la inclusión de niños con condiciones de riesgo hasta edades mayores. En el caso de los nacidos durante la campaña, la edad media también es inferior en los niños sanos (3,14 frente a 14,58 días), probablemente por el ingreso de niños con condiciones de riesgo al nacimiento en unidades de neonatología y la inestabilidad de los primeros días de vida que conlleva un retraso en la inmunización⁸⁷.

4.1.1 Estudios de impacto y efectividad en atención primaria

Se dispone de estimaciones del efecto de nirsevimab en la reducción de riesgo frente a casos que requieren asistencia en atención primaria en España, basadas en datos de registros electrónicos de Cataluña, en la Red Mediterránea de Atención Primaria de Enfermedades Infecciosas (MEDIPRIM) y en el Sistema de Información de Vigilancia de Infecciones (SIVIC), también de Cataluña.

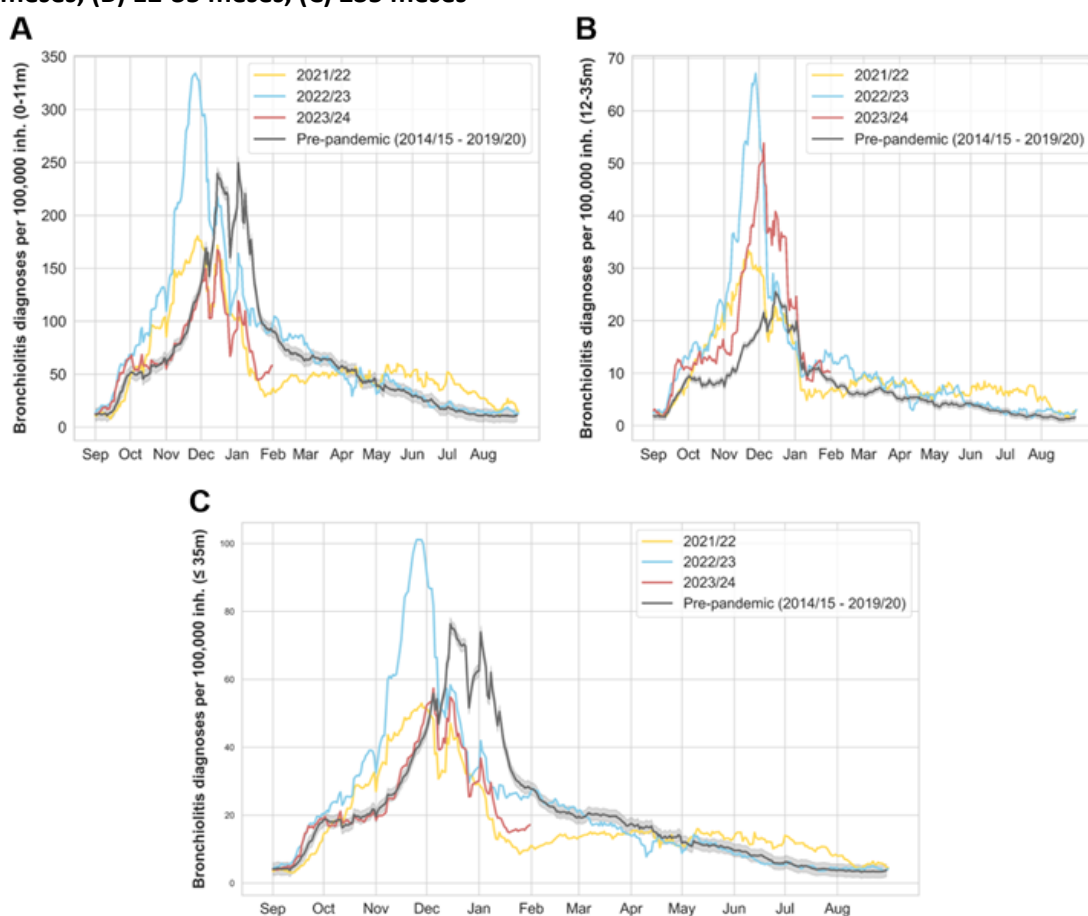
En un estudio de cohortes retrospectivo basado en registros electrónicos, realizado en Cataluña, durante el período de 1 de octubre de 2023 al 31 de enero de 2024, se incluyó a todos los bebés nacidos entre abril y septiembre de 2023 (nacidos antes de la temporada estacional para VRS). Se establecieron dos cohortes según la administración de nirsevimab (inmunizados y no inmunizados). Sobre una cohorte total de 26.525 bebés, 23.127 (87,2%) habían sido inmunizados. Se siguió a los lactantes hasta padecer una infección por VRS, bronquiolitis y/o neumonía atendida en atención primaria o hasta el final del estudio, observándose que una dosis de nirsevimab se asoció a una reducción significativa en bronquiolitis atendida en AP (48,1%; IC 95%: 42,4-53,3%), infecciones por VRS en atención primaria (68,9%; IC 95%: 51,7-80,0%) y neumonía viral (60,7%; IC 95%: 24,2-79,7%)⁸⁸.

En el estudio multicéntrico realizado en el marco de MEDIPRIM, que incluye a 92 pediatras de 57 centros de atención primaria de Comunidad Valenciana y la Región de Murcia, se reclutaron a lactantes nacidos a partir del 1 de abril de 2023 con síntomas de IVRI para determinar la presencia de VRS mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR). Se realizó un estudio de casos y controles test-negativo, donde los positivos a VRS fueron los casos y los negativos los controles. Se incluyeron un total de 160 lactantes (44 casos y 116 controles) entre noviembre de 2023 y enero de 2024. En el análisis ajustado, la inmunización con nirsevimab redujo en un 75,8% (IC 95%: 40,4-92,7%) las consultas por IVRI en atención primaria causadas por VRS globalmente y un 80,2% (IC 95%: 44,3-95,4%) en el grupo inmunizado como *catch-up*. En este mismo estudio, el 82 % de las consultas de atención primaria por IVRI fueron en el grupo de lactantes nacidos antes de la temporada estacional, lo que subraya la importancia de implementar un programa de inmunización frente al VRS para el grupo de edad nacido fuera de temporada al objeto de reducir la carga de enfermedad atendida en atención primaria⁸⁹.

En otro estudio realizado en Cataluña, a partir de datos epidemiológicos del SIVIC, se analizó el impacto de nirsevimab en la tasa de diagnósticos de bronquiolitis y de infecciones comunitarias de VRS confirmadas mediante pruebas rápidas de antígenos realizadas en centros de atención primaria⁹⁰. Se calculó la razón de tasas de incidencia (RR) para bronquiolitis

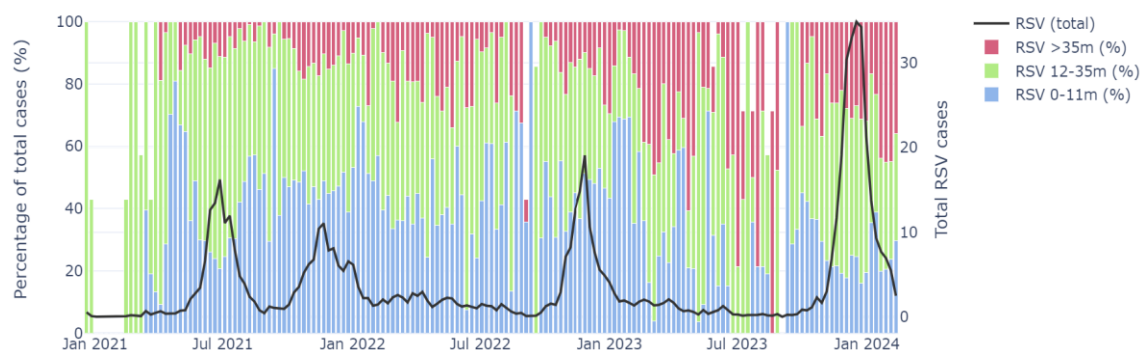
e infección por VRS del grupo de edad de 0 a 11 meses en comparación a otros grupos de edad, para los períodos septiembre 2014-enero 2024 (bronquiolitis) y enero de 2021-2024. Con una tasa de cobertura global para nirsevimab del 82,2% en enero de 2024, el RR de bronquiolitis para el grupo de 0 a 11 meses en la temporada actual y con respecto a los de 12 a 35 meses se redujo en un 61,9% (IC 95%: 60,9-62,9%) respecto a las temporadas previas; mientras que el RR de casos comunitarios en el grupo de 0 a 11 meses de casos comunitarios de VRS en la temporada actual y en relación a los mayores de 3 años se redujo en un 75,6% (IC 95%: 73,4-77,5%) respecto a las temporadas previas (Figura 7). Se analizó también la distribución por edad de las infecciones por VRS confirmadas (Figura 8)⁹⁰.

Figura 7. Datos de diagnóstico diario de bronquiolitis por 100.000 habitantes para (A) 0-11 meses, (B) 12-35 meses, (C) ≤35 meses*



*La línea gris representa la temporada pre-pandémica promedio (2014/15 a 2019/20) con un IC del 95%. Las líneas amarilla, azul y roja corresponden a las temporadas 2021/22, 2022/23 y 2023/24, respectivamente.

Figura 8. Porcentaje de infecciones semanales por VRS (eje izquierdo) correspondientes a 0-11 meses (azul), 12-35 meses (verde), >35 meses (magenta) con respecto al número total de infecciones por VRS (negro, eje derecho).



4.1.2 Estudios de impacto y efectividad en urgencias, hospitalización y UCIP

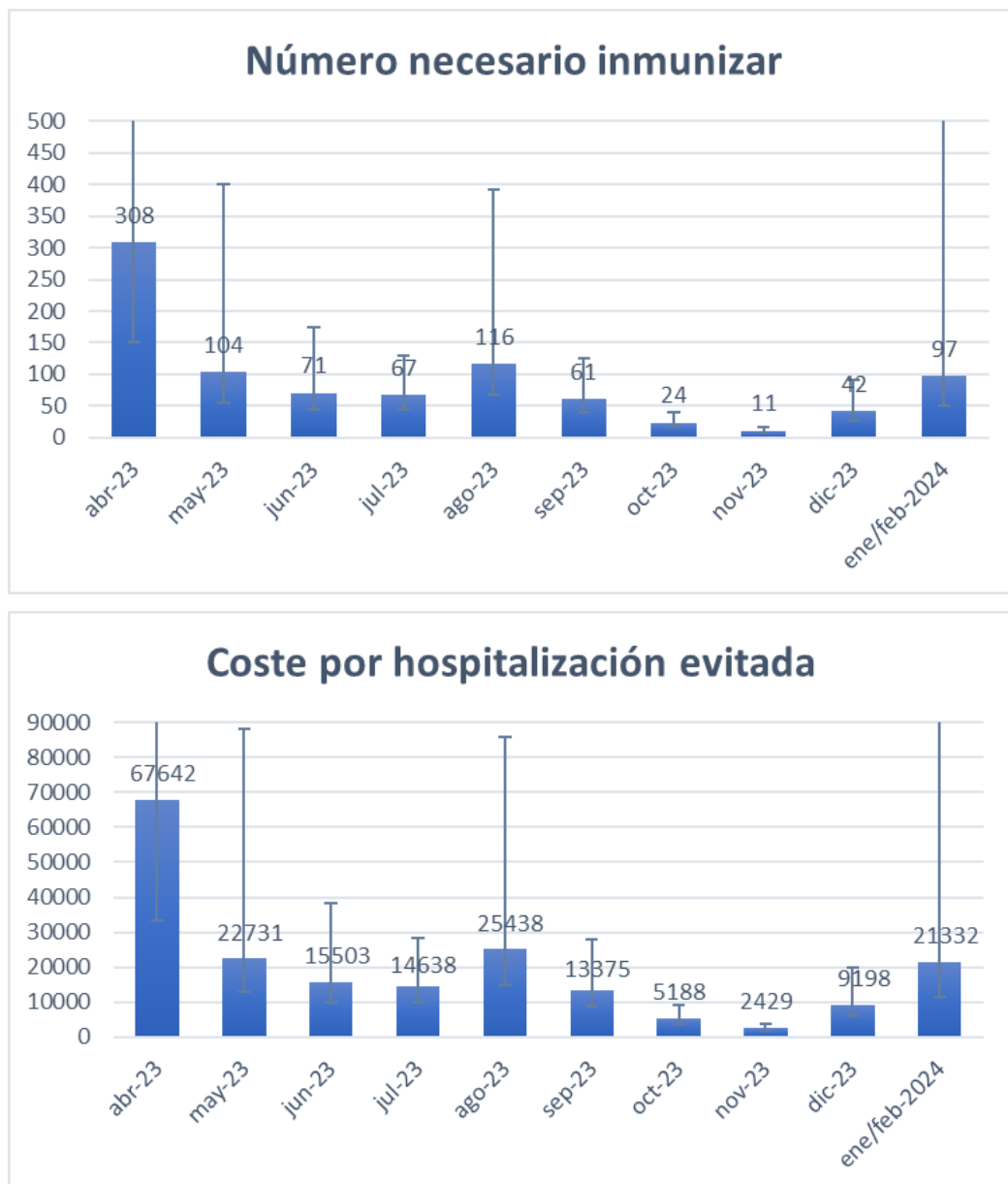
La mayor parte de los estudios observacionales disponibles estiman el efecto del nirsevimab en la reducción de casos graves de infección por VRS, así como su impacto en cuanto a casos graves prevenidos y fracción prevenida poblacionalmente. Estudios en Castilla y León, Cataluña, Comunidad Foral de Navarra, Comunidad Valenciana, Comunidad de Madrid, Galicia y Región de Murcia, así como a nivel nacional, han estimado la efectividad en diferentes poblaciones, mientras que, a nivel nacional, se dispone de una estimación del impacto global entre los menores de 1 año.

En un estudio a nivel nacional con la participación de las 19 comunidades y ciudades autónomas se reclutaron casos de hospitalizaciones debidas a VRS confirmadas por PCR y controles poblacionales a nacidos en la misma provincia y fecha (± 2 días). Las CCAA participaron con toda o parte de su red de hospitales públicos. En total se estudiaron 427 casos y 1.707 controles de menores nacidos entre el 1 de abril de 2023 y el inicio de la campaña de nirsevimab (por tanto, inmunizados como *catch-up*) y 606 casos y 2.421 controles nacidos con posterioridad al inicio de la campaña (por tanto, inmunizados al nacimiento) y hasta el 31 de marzo de 2024. Mediante métodos de análisis causal, y ajustando por sexo, comorbilidades, peso y edad al nacimiento y nacimiento de gestación múltiple, se estimó una efectividad por protocolo de 81% (76-85%) en niños inmunizados como *catch-up*, y de 84% (80-87%) en niños inmunizados al nacimiento. La efectividad fue similar por mes de nacimiento, para ambos subtipos de VRS (A y B) y para desenlaces más graves como necesidad de ingreso en UCI o de ventilación mecánica. La efectividad fue menor, pero aún alta (en torno a 70%) para niños con peso al nacimiento <2,500 kg o con edad gestacional <37 semanas. Se estimó un impacto total de reducción de las hospitalizaciones de un 69% (64-73%) en menores con indicación de inmunización como *catch-up* y de un 78% (74-82%) en menores con indicación de inmunización al nacimiento, reflejando tanto la elevada efectividad como las elevadas coberturas alcanzadas⁹¹.

Finalmente, partiendo de los datos del mismo estudio⁹¹, se estimó el número necesario a inmunizar (NNI) con nirsevimab para evitar una hospitalización por VRS. Se incluyeron las CCAA que habían recogido la totalidad de hospitalizaciones por VRS en niños elegibles, utilizando como dato externo el número total de nacimientos elegibles. En las CCAA que no habían incluido la totalidad de los casos, se utilizó como dato externo adicional dicho número total de hospitalizaciones. Los resultados provisionales (no publicados) se basaron en las mismas CCAA que el estudio de efectividad⁹¹, con la excepción de Andalucía y Madrid. Los resultados mostraron un elevado impacto del nirsevimab, con un NNI total de 26 (IC 95%: 21-34) en

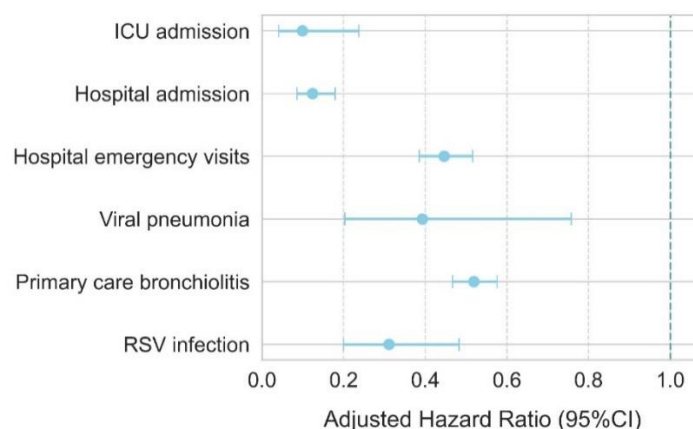
menores inmunizados al nacimiento, y de 93 (IC 95%: 74-125) en menores inmunizados como *catch-up*. Asignando un precio de 219,42 euros por dosis, incluyendo la administración, el NNI equivaldría a un coste de 5.762 euros (IC 95%: 4.694-7.457) por hospitalización evitada en la inmunización al nacimiento, y de 20.409 € (IC 95%: 16.266-27.386) en la inmunización como *catch-up*. Tanto el NNI como los costes variaban en función del mes de nacimiento (**Figura 9**), siendo mayor el impacto de la inmunización (y menor el coste por hospitalización evitada) en bebés nacidos en los meses más cercanos al pico epidémico, en comparación con bebés nacidos en meses más alejados del pico (y por tanto, de mayor edad durante este pico), así como en enero y febrero, cuando la epidemia de VRS se había reducido o incluso finalizado.

Figura 9. Número necesario a inmunizar para evitar una hospitalización por VRS y coste (€) por hospitalización evitada, en función del mes de nacimiento.



En el estudio de cohortes retrospectivo basado en registros electrónicos, realizado en Cataluña, anteriormente mencionado, también se siguió a los lactantes hasta los siguientes desenlaces: visitas a urgencias por bronquiolitis, ingreso en hospital o Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) por bronquiolitis o VRS o final del estudio (Figura 10). Sobre el total de la cohorte, se estimó una efectividad para una dosis de nirsevimab respecto a la reducción de las visitas a urgencias hospitalarias por bronquiolitis en un 55,4% (IC 95%: 48,4-61,5%), así como en un 87,6% (IC 95%: 82,1-91,4%) y 90,1% (IC 95%: 76,3-95,9%) el riesgo de ingreso causado por VRS en hospital y en UCIP, respectivamente. Cabe señalar que no se observó reducción del riesgo de IVRI en los dos grupos control negativos que se analizaron, los diagnósticos de impétigo y de bronquiolitis causadas por otros virus respiratorios, dando robustez a los resultados de este estudio, apuntando a una presencia limitada de sesgos no controlados⁸⁸.

Figura 10. Proporciones de riesgo ajustado, según el estado de inmunización con nirsevimab, para: ingreso en UCIP, ingreso en hospital, visitas a urgencias pediátricas, diagnóstico de neumonía viral en AP, diagnóstico de bronquiolitis en AP, e infección por VRS diagnosticada en AP.



Un estudio realizado en tres CCAA (Comunidad Valenciana, Región de Murcia y Castilla y León)⁹², con datos de vigilancia activa de VRS en nueve hospitales, estimó la efectividad frente a hospitalización por IVRI debida a VRS en menores de 9 meses mediante un diseño de casos y controles test-negativo o, alternativamente, mediante el método del cribado, comparando la proporción de casos inmunizados con la cobertura poblacional de inmunización. Se estimó a nivel crudo una reducción del riesgo asociado a nirsevimab de entre el 70,2% (IC 95%: 38,3-88,5%) mediante el diseño de test-negativo y el 84,4% (IC 95%: 76,8-90,0%) mediante el diseño de cribado. De forma importante, se aumentó la robustez de los resultados mediante la estimación de la reducción del riesgo de IVRI negativa a VRS, que resultó nula, apuntando a una presencia limitada de sesgos.

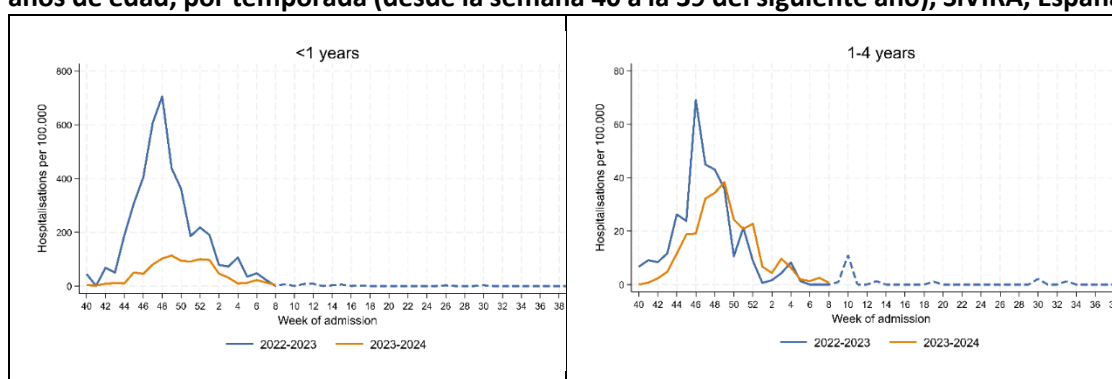
En otro trabajo publicado con datos de una cohorte de 1.177 lactantes seguidos en la Comunidad Foral de Navarra⁹³, se recomendó la administración de nirsevimab únicamente en los bebés nacidos entre octubre de 2023 y enero de 2024, sin campaña de *catch-up*. La población de estudio fueron los nacidos entre octubre y diciembre del 2023, de los cuales el 92,0% habían sido inmunizados. En este estudio se estimó que, a nivel crudo, una dosis de nirsevimab se asociaba a una reducción del riesgo de las siguientes situaciones relacionadas con una infección por VRS confirmada por PCR: necesidad de consulta en urgencias hospitalarias (87,9%; IC 95%: 70,3-95,1%), ingreso hospitalario (88,7%; IC 95%: 69,6-95,8%) e

ingreso en UCI (85,9%; IC 95%: 13,2-97,7%). Además, se estimó que la inmunización en los primeros días de vida de esta población previno una hospitalización por cada 15,3 lactantes inmunizados. El estudio también estimó que la intervención centrada en bebés nacidos a partir de octubre de 2023 previno el 47,6% de todas las hospitalizaciones debidas a VRS que se habrían producido en el conjunto de niños nacidos en 2023, en ausencia de la inmunización, pero que estiman se incrementaría hasta el 77,5% si se hubieran incluido los niños nacidos en septiembre de 2023.

Por otro lado, en un estudio multicéntrico prospectivo realizado en 12 centros hospitalarios de la red de investigación COPEDICAT (Cataluña) (*datos no publicados, en proceso de envío a revista*) se compararon los datos de hospitalizaciones asociadas a VRS entre octubre 2022-marzo 2023 y octubre 2023-marzo de 2024. La confirmación de la infección por VRS se realizó en el laboratorio mediante una RT-PCR multiplex o prueba antigénica. Se incluyeron un total de 631 pacientes (62,9% en 2022-23 y 36,15% en 2023-24), en su mayoría con IVRI (97,6%). Hubo una reducción del 41,1% en las hospitalizaciones en 2023-24 en comparación con el mismo período del 2022-23, y la duración media de la estancia también fue más corta (IQR 3-7 frente a 2-6, $p=0,026$). Los menores ingresados en 2023-24 eran de mayor edad que los de 2022-23 (12 frente a 4,8 meses, $p<0,001$) y la proporción de niños <6 meses fue menor (53,1% frente a 29,1%, $p<0,001$). Disminuyó el número de ingresos en UCIP a la mitad (58 frente a 28), pero su porcentaje respecto al total de ingresos hospitalarios no varió de forma significativa (14,6% frente a 12,0%, $p=0,4$). No se encontraron diferencias significativas en la puntuación clínica al ingreso o soporte respiratorio.

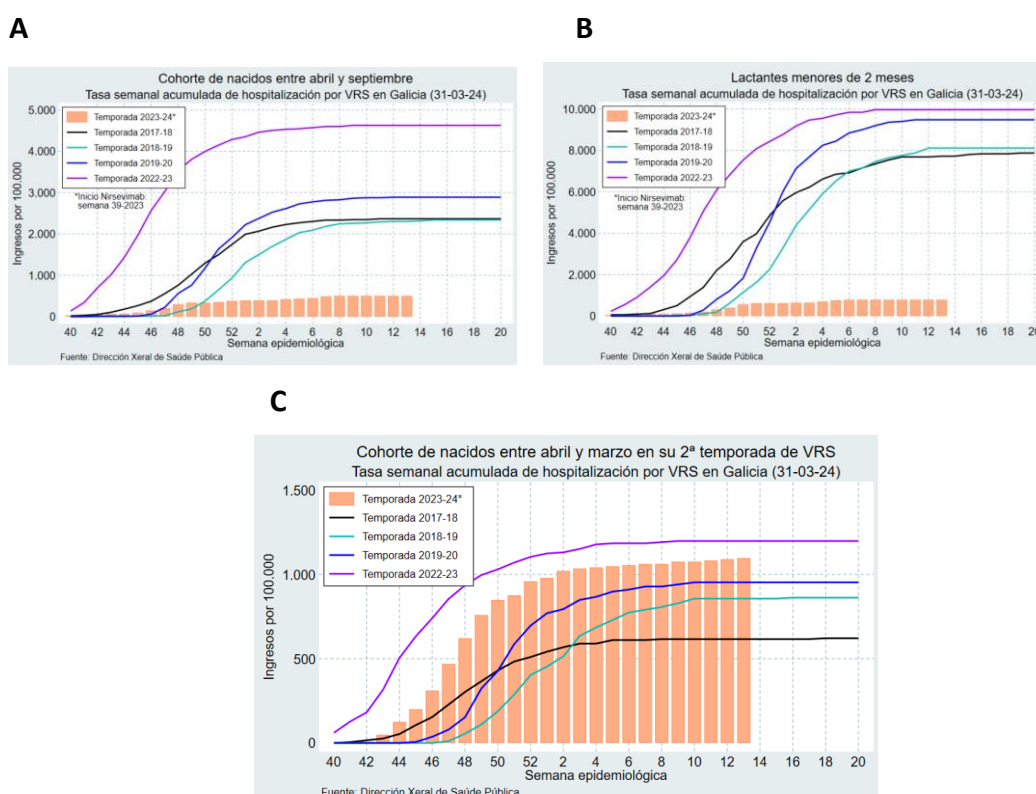
En relación al impacto, un estudio con datos de SiVIRA, de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), comparó las temporadas 2022-23 y 2023-24 (desde la semana 40/2023 hasta la semana 8/2024) en cuanto a la hospitalización por VRS en menores de 1 año en nuestro país¹⁴. Basándose en datos agregados de tasas estimadas de hospitalización por VRS por grupos de edad, se observó una reducción de casos en menores de 1 año en la temporada 2023-2024 en comparación con la 2022-2023, algo que no se observó en grupos mayores de 1 año no incluidos en la estrategia de inmunización (Figura 11). Como impacto de la estrategia, se estimó que la administración de nirsevimab habría evitado entre 7.510 y 10.213 hospitalizaciones en menores de 1 año en el periodo de estudio, lo que supone una reducción entre el 71-77% respecto a las que se habrían producido en ausencia de la estrategia de inmunización¹⁴. Los resultados obtenidos infraestiman el beneficio del nirsevimab en los niños incluidos en la recomendación de nirsevimab (nacidos a partir de abril y grupos de riesgo nacidos con anterioridad), ya que la estimación se basa en menores de 1 año, donde no todos han tenido indicación de administración de nirsevimab. La estimación sí se puede interpretar como el impacto en <1 año, compuesto de niños con y sin la indicación de nirsevimab.

Figura 11. Tasa semanal estimada de hospitalización por VRS, en menores de 1 año, o 1-4 años de edad, por temporada (desde la semana 40 a la 39 del siguiente año), SiVIRA, España



En Galicia, el estudio NIRSE-GAL⁹⁴, demuestra también una reducción muy significativa de las tasas semanales de hospitalización por VRS en la cohorte de menores nacidos entre abril y septiembre de 2023 y en los menores de 2 meses de edad, a lo largo de esta temporada 2023-24, pero no entre los menores nacidos el año previo y que, por tanto, están en su segunda temporada respiratoria, apuntando a que la reducción observada se deba más al efecto de la estrategia de inmunización con nirsevimab, y no a una reducción generalizada de la incidencia de VRS grave (Figura 12).

Figura 12. Tasas semanales acumuladas de hospitalización por VRS en Galicia, por temporada, hasta el 31-03-2024. A. Datos de la cohorte de nacidos entre abril y septiembre de 2023. B. Lactantes menores de 2 meses. C. Cohorte de nacidos entre abril y marzo en su 2ª temporada respiratoria.



Como parte de este estudio poblacional prospectivo en Galicia, utilizando datos desde el 25 septiembre al 31 diciembre 2023 de nacidos hasta el 15 de diciembre y llevando a cabo un análisis por intención a tratar, se ha estimado la efectividad de nirsevimab frente hospitalizaciones por IVRI VRS en 82,0% (IC 95%: 65,6-90,2) y frente a las IVRI graves relacionadas con el VRS que requieren oxígeno del 86,9% (69,1-94,2) llevando a cabo un análisis por intención de tratar. Otras efectividades estimadas fueron frente a las hospitalizaciones por IVRI por todas las causas del 69,2% (IC 95%: 55,9-78,0) y frente a las hospitalizaciones por todas las causas del 66,2% (56,0-73,7). El número estimado necesario de inmunizaciones para prevenir una hospitalización por IVRI relacionada con el VRS fue de 25 (rango intercuartílico: 24-32)⁹⁵.

En un estudio realizado en la Comunidad de Madrid en los nacidos desde el 1 de abril hasta el 31 de diciembre de 2023 utilizando una cohorte prospectiva y dinámica poblacional se ha obtenido una efectividad ajustada en la prevención de la hospitalización por la infección

confirmada por VRS a los 30 días del 93,6 % (95% CI: 89,7- 96,1) y del 87,6 % (95% CI: 67,7-95,3) a los 150 días. El número necesario a vacunar para evitar una hospitalización adicional fue de 314,19 a los 30 días (95% CI: 306,22 to 327,99) y de 24,30 a los 150 días (95% CI: 22,31-3,61). La efectividad ajustada para evitar el ingreso en unidades de cuidados intensivos a los 30 días fue del 94,4 % (95% CI: 87,3-97,5) y del 92,1% (95% CI: 64,0-98,3) a los 90 días. Las efectividades para evitar las consultas de atención primaria y de urgencias hospitalarias han sido inferiores⁹⁶.

Un estudio retrospectivo multicéntrico llevado a cabo en 15 servicios de urgencias pediátricas de España de 9 CCAA ha comparado la temporada 2023-24 con las cinco anteriores (2019-2023) para evaluar el impacto de la inmunización sistemática en menores de 6 meses. Se ha observado en la temporada 2023-24 una reducción significativa en las hospitalizaciones por bronquiolitis del 63,1% (IC 95%: 60,9-65,2; $p < 0,001$; rango entre hospitales: 31,4-86,8) y de admisiones en UCIP del 63,1% (IC 95%: 58,1-67,9; $p < 0,001$; rango entre hospitales: 18,2-81,8). Los hospitales de las regiones donde se ha implementado la estrategia de *catch-up* extendido (hasta 6 meses de edad) mostraron mejores resultados⁹⁷.

Un metaanálisis realizado incluyó a 45.238 menores de 13 estudios (5 ensayos clínicos, 7 estudios observacionales de cohortes y un caso y controles) publicados hasta mayo de 2024 entre los que se incluyeron 4 de los estudios españoles presentados anteriormente, obtuvo una eficacia de nirsevimab del 88,40% (IC 95%: 84,70-91,21) frente a hospitalizaciones por VRS con una heterogeneidad moderada ($I^2 = 24,3\%$, 95%IC: 0,0-56,6%). Este estudio incluye limitaciones como la heterogeneidad entre los estudios y el diseño variable de los mismos⁹⁸.

4.2 Experiencia en otros países

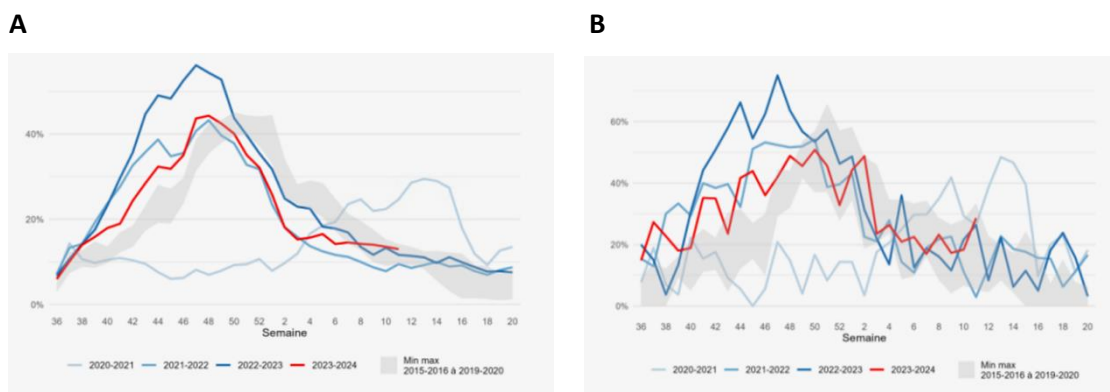
En Francia se recomendó la utilización de nirsevimab en los nacidos durante la temporada de VRS y lactantes nacidos desde el 6 de febrero de 2023 (<8 meses de edad al inicio de la temporada de VRS). Hasta finales de enero 2024, se habían distribuido alrededor de 232.000 dosis en áreas de maternidad de hospitales y farmacia⁹⁹. Debido a la disponibilidad limitada y la buena aceptación, se priorizó la administración en hospitales a recién nacidos¹⁰⁰.

Los datos de los sistemas de vigilancia en Francia muestran que en relación a la temporada previa, en la temporada 2023-2024 se evidencia un descenso en hospitalizaciones y casos graves que precisan ingreso en cuidados intensivos en menores de 2 años, con una tasa de positividad por VRS inferior a temporadas anteriores¹⁰¹. Sin embargo, en los informes de vigilancia de infecciones respiratorias de este país no se desagrega por grupos de edad (Figura 13).

Se han identificado tres estudios en Francia sobre la efectividad e impacto de la utilización de nirsevimab en la temporada 2023-2024. El primero es un estudio caso-control que incluyó 1.035 menores de 12 meses (690 casos y 345 controles) que estimó en 83,0% (IC 95%: 73,4-89,2) la efectividad de nirsevimab frente hospitalizaciones bronquiolitis causadas por VRS¹⁰². El segundo estudio es un caso-control test-negativo que utilizando datos de una red de vigilancia de UCIP incluyó 288 menores y estimó en 75,9% (IC 95%: 48,5-88,7) la efectividad de nirsevimab frente ingresos en UCIP por bronquiolitis causadas por VRS. En los análisis de sensibilidad se obtuvo una efectividad de 80,6% (IC 95%: 61,6-90,3) y de 80,4% (IC 95%: 61,7-89,9)¹⁰³. Finalmente un estudio de impacto de nirsevimab en la bronquiolitis ambulatoria en lactantes utilizando datos de la red nacional de vigilancia pediátrica ambulatoria de enfermedades infecciosas con datos desde septiembre 2017 a enero 2024, estimó que el número de casos de bronquiolitis por cualquier causa comparado con la temporada anterior (2022-2023), disminuyó en 52,7% (IC 95%: 46,4-58,9) en menores de 3 meses, en 26,5% (IC

95%: 24,7-28,3) en menores entre ≥ 3 meses y ≤ 12 meses y en 20,4% (IC 95%: 17,7-23,4) en ≥ 13 meses. Si bien se alcanzaron coberturas del 85% en las áreas de maternidad de los hospitales, solo el 33,3% de los menores con bronquiolitis VRS positivo habían recibido nirsevimab en este estudio¹⁰⁴. Además, se han publicado estudios sobre los casos de bronquiolitis en menores inmunizados¹⁰⁵ y sobre la vigilancia molecular realizada en este país^{106,107}.

Figura 13: Proporción de hospitalizaciones (A) en UCI (B) por bronquiolitis en menores de 2 años por temporada epidémica. Adaptado de Santé Publique France (2024).



En EE.UU., dado que no hay datos disponibles que comparen directamente la eficacia de nirsevimab y de la vacuna RSVPreF en embarazadas, el ACIP ha recomendado en la temporada 2023-2024 el uso de ambos productos sin establecer preferencias por uno de los dos. Si se vacuna a la embarazada, recomienda la vacunación entre la 32 y 36 SG entre 1-2 meses antes del comienzo de la circulación de VRS y 2-3 meses antes del fin de la circulación de VRS para maximizar el beneficio de la vacunación. Si se opta por la administración de nirsevimab, recomienda su administración a los nacidos fuera de la temporada del VRS (es decir, entre abril y septiembre), al inicio de la temporada de VRS y si tienen menos de 8 meses de edad al empezar la temporada de VRS, ya que sus madres no habrán recibido la vacuna estacional⁸⁴.

A través de una encuesta realizada por los Centros para el control y prevención de enfermedades de EE.UU. (CDC, siglas en inglés, Centers for Disease Control and Prevention) al final de temporada 2023-2024, se ha estimado que en EE.UU. se ha alcanzado una cobertura de vacunación en embarazadas del 32,6% (IC 95%: 28,8-36,6) y del 44,6% (IC 95%: 40,9-48,3) con nirsevimab. Globalmente estaban inmunizados bien por la vacuna materna o por nirsevimab el 55,8% (IC 95%: 52,1-59,6). Se estimó que el 14,2% estaban inmunizados por ambas estrategias¹⁰⁸.

La *New Vaccine Surveillance Network* de EE.UU. ha realizado estimaciones de efectividad frente a hospitalización por VRS en niños < 8 meses, basándose en un diseño de casos y controles test-negativo realizado entre octubre de 2023 y febrero de 2024 en siete hospitales pediátricos. Se incluyeron 699 menores, 407 casos y 292 controles, entre los que la cobertura de inmunización con nirsevimab fue solo del 8%. Se estimó la OR de nirsevimab ajustada por edad y mes calendario en el momento del ingreso y hospital de reclutamiento en el estudio y presencia de comorbilidades de riesgo para enfermedad grave por VRS. La efectividad de nirsevimab, en una mediana de 45 días tras su administración fue del 90% (IC 95%: 75-96%)¹⁰⁹.

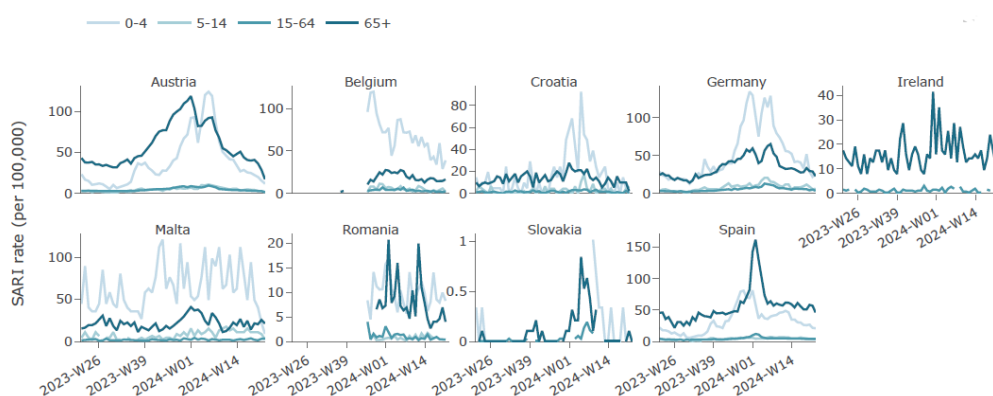
En Luxemburgo, un estudio publicado estimó en un 69% la disminución de las hospitalizaciones por VRS en menores de 6 meses (232 en 2022 frente a 72 en 2023) con una cobertura del 84%

(1.277 dosis/1.524 nacimientos). La duración del ingreso hospitalario también se redujo significativamente (media de 5,6 días en 2022 frente a 3,4 días en 2023)¹¹⁰.

Por otro lado, en los países en los que no se introdujo ninguna estrategia poblacional en dicha temporada y de los que se dispone datos de los sistemas de vigilancia se observa una mayor tasa de hospitalización por VRS en la temporada 2023-24 que en la temporada previa. En Portugal, la tasa de hospitalización por VRS en menores de 24 meses en la temporada 2023-24 fue de 169,4 por cada 100.000 habitantes, frente a una tasa de 136,4 por cada 100.000 habitantes¹¹¹ en la temporada previa. De ellos, el 47,1 % fueron menores de 3 meses y el 19,6% de entre 3 y 5 meses de edad¹¹². En el Reino Unido, la tasa de hospitalización por VRS en la temporada 2023-2024 ha sido superior a temporadas anteriores, siendo el grupo de 0-4 años el que presentó una mayor tasa con más de 40 por cada 100.000 habitantes¹¹³.

De manera global en Europa, según datos del resumen de vigilancia de virus respiratorios (ERVISS por sus siglas en inglés *European Respiratory Virus Surveillance Summary*), la actividad del VRS comenzó a aumentar alrededor de la semana 41, alcanzando un máximo en la semana 50, seguido de una tendencia decreciente¹¹⁴. El VRS sigue teniendo el mayor impacto entre los menores de 0 a 4 años¹¹⁵. Sin embargo, en nuestro país donde se ha implantado la inmunización sistemática con nirsevimab en los menores de 6 meses, tiene una tasa de hospitalización en menores de 5 años inferior que en aquellos -Bélgica, Croacia, Alemania o Malta- donde no se ha implantado esta estrategia y donde se observa que el grupo de menores de 5 años es el que mayor incidencia tiene (Figura 14).

Figura 14: Tasa de IRAG por cada 100.000 habitantes en cada uno de los países indicados por grupo de edad. Adaptado de ERVISS (2024). Fecha de cohorte: semana 21 2024



ERVISS: *European Respiratory Virus Surveillance Summary*

4.2.1 Recomendaciones en otros países para temporada 2024-25

Algunos países han emitido recomendaciones para la próxima temporada 2024-25 y se espera que próximamente más países lo hagan. A continuación las recomendaciones de algunos países de nuestro entorno, hasta septiembre de 2024 (Tabla 13). Para más detalles consultar Anexo 3.

Tabla 13: Recomendaciones de algunos países de nuestro entorno en población general para la temporada 2024-25

Estrategia recomendada* ^a	País	Características (edad para nirsevimab o edad gestacional para vacuna)**	Otras observaciones
Ambas* sin preferencia (Anticuerpo monoclonal/ Vacunación embarazadas) (Estacional)	Francia	Nirsevimab: RN y captación <8 meses Vacunación: 32-36 SG	Se recomienda nirsevimab en mujeres inmunodeprimidas y en prematuros si <14 días entre vacunación y nacimiento.
	Luxemburgo	Nirsevimab: RN y captación <6 meses Vacunación: 32-36 SG	
	Austria	Nirsevimab: RN y captación <6 meses Vacunación: 24-36 SG	Prematuros: nirsevimab independientemente si vacunación materna.
	Bélgica	Nirsevimab: RN y captación <1año Vacunación: 28-36 SG	
	EE.UU.	Nirsevimab: RN y captación <8 meses Vacunación: 32-36 SG	
Anticuerpo monoclonal (Estacional)	Canadá	Nirsevimab: RN y captación <8 meses	Vacunación materna (32-36 SG) es posible a decisión individual de la embarazada.
	Alemania	Nirsevimab: RN y captación: <6 meses al inicio de la temporada	
	Irlanda	Nirsevimab: RN y captación <6 meses	
	Países Bajos	Nirsevimab: RN y nacidos fuera de temporada en su 1ª temporada	
	Finlandia	Nirsevimab: RN y captación: < 3 meses	
Vacunación embarazadas (Anual)	Australia	Vacunación: 28-36 SG	Nirsevimab solo si madre no vacunada o <2 años con alto riesgo de enf. grave independientemente si madre vacunada.
	Reino Unido	Vacunación: ≥ 28 SG y embarazos sucesivos	Nirsevimab solo para menores en alto riesgo.

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

*Ambas estrategias: se refiere a que no hay una preferencia por ninguna de las dos estrategias si bien estas son alternativas. **RN (recién nacidos): se refiere a nacidos durante la temporada de VRS. Captación: para nacidos fuera de temporada de VRS.

4.3 Conclusiones

1. En la temporada 2023-2024, se han administrado en España más de 277.000 dosis de nirsevimab, alcanzando una cobertura media del 92% en recién nacidos durante la temporada y del 88% en nacidos fuera de la temporada (entre el 1 de abril de 2023 y 30 de septiembre de 2023).
2. Los estudios de efectividad e impacto realizados en España hasta la fecha muestran una efectividad similar a la eficacia observada en los ensayos clínicos, en torno al 80% frente a la prevención de enfermedad grave y hospitalización. Asimismo, no se ha

identificado ninguna señal de seguridad ni nuevos riesgos a los incluidos en la ficha técnica.

3. A nivel mundial, además de España, solo cinco países han utilizado nirsevimab poblacionalmente y dos utilizaron la vacuna RSVPreF (Abrysvo) en el embarazo para la temporada 2023-24. Los datos epidemiológicos en los países donde se han implementado estrategias de prevención con nirsevimab en la temporada 2023-24, España, Francia, Luxemburgo y EE.UU., muestran un importante impacto sobre la epidemiología del VRS.
4. Para la temporada 2024-2025 (hasta septiembre de 2024) varios países han emitido recomendaciones para la prevención de enfermedad grave por VRS en población infantil siendo muy heterogéneas, tanto en la elección de estrategia (anticuerpo monoclonal o vacunación en embarazadas) como en el corte de edad para recibir nirsevimab o el periodo de embarazo en el que administrar la vacuna.

5. Posibles estrategias de prevención en España en temporadas sucesivas

La prevención de la enfermedad por VRS en lactantes debe ir encaminada fundamentalmente a evitar enfermedad grave, principalmente bronquiolitis, durante la primera temporada por VRS que es cuando el riesgo es mayor. Asimismo, para la población infantil con alto riesgo de enfermedad grave por VRS, este riesgo persiste durante los primeros 24 meses de edad, por lo que debe tenerse en cuenta que la estrategia de prevención debe cubrir a este grupo de población en sus dos primeras temporadas de VRS hasta cumplir los 24 meses.

Para conseguir este objetivo se dispone de dos medidas de inmunización pasiva: la administración de anticuerpos monoclonales anti-VRS al lactante y mediante el paso transplacentario de anticuerpos tras la vacunación de la embarazada.

A continuación, se valoran las ventajas y desventajas de las tres posibles estrategias de prevención desde una perspectiva de salud pública: administración de anticuerpos monoclonales en lactantes, vacunación en embarazadas y estrategia mixta.

5.1 Administración de anticuerpos monoclonales

La estrategia consiste en la administración de un anticuerpo monoclonal a los menores de 6 meses antes del comienzo de la temporada de VRS (considerada entre los meses de octubre y marzo), a los nacidos durante dicha temporada, así como a los prematuros de menos de 35 semanas menores de 1 año y a los menores de 24 meses con condiciones que suponen un alto riesgo de enfermedad grave.

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

- Muy buena aceptación de la estrategia por parte de la población (los progenitores) y personal sanitario, tal y como se refleja en las coberturas tan altas alcanzadas en la campaña de 2023-2024.
- Buena captación: Facilidad de captación de la población diana (recién nacidos y menores de 6 meses).

- Buen perfil de seguridad: tras la administración de más de 277.000 dosis de nirsevimab hasta el momento no se han identificado nuevos riesgos diferentes a los expuestos en la ficha técnica.
- Buena efectividad: Las primeras estimaciones obtenidas en esta campaña son muy similares a las eficacias observadas en los ensayos clínicos precomercialización, y señalan una efectividad superior al 80% en el desarrollo de formas graves de infección del tracto respiratorio inferior y en hospitalización.

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

- Potencial problema de aceptabilidad en algunas madres, que pueden preferir vacunarse durante el embarazo en vez de administrar un anticuerpo monoclonal a sus hijos/as recién nacidos.
- No protección frente a VRS antes de la administración del anticuerpo monoclonal, por lo que una demora en la misma puede dejar al lactante en un estado de vulnerabilidad frente al VRS. Esto es especialmente relevante en los nacidos durante la temporada de VRS que retrasen su inmunización hasta después del alta hospitalaria, dado que el mayor riesgo de complicaciones es en los primeros días y semanas de vida. Un estudio de la implementación de la campaña de nirsevimab en la Región del Murcia mostró que aunque este retraso solo ocurrió en el 4,9% de los nacidos, la media de dicho retraso era de 27,45 días⁸⁷.
- La inmunidad va dirigida frente a un solo epítipo, por lo que podría ocurrir, aunque es improbable, un fenómeno de escape inmunitario del virus.
- Mayor carga de trabajo para el personal sanitario: necesidad de captación activa de los nacidos antes de la temporada en un corto espacio de tiempo, habitualmente en los días previos o los mismos días del inicio de la campaña de vacunación estacional frente a la gripe y COVID-19, con el consiguiente conflicto por la utilización de los mismos recursos, sobre todo de enfermería.

5.2 Vacunación en embarazadas

La estrategia consiste en la administración de la vacuna frente a VRS a embarazadas entre las 28 y 36 SG, que protegería a los recién nacidos durante los primeros 6 meses de vida. En determinadas situaciones se podría adelantar la vacunación hasta la 24 SG. Lo ideal sería recomendar la vacunación antes del comienzo de la temporada de VRS.

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

- Protección del recién nacido desde el mismo momento del nacimiento.
- Protección de la embarazada vacunada y durante el puerperio. Aunque no existen datos sólidos que avalen que la infección por VRS pueda ser potencialmente grave para la mujer embarazada y no están claros los beneficios de la vacunación para la embarazada, sí puede aportarlos en caso de condiciones subyacentes¹¹⁶⁻¹¹⁸.
- Posibilidad de una respuesta inmunitaria policlonal tras la vacunación, que lleve a un muestrario de anticuerpos más variado a ofrecer al lactante, lo que podría garantizar una mejor protección ante posibles variantes circulantes del VRS con mutaciones de escape frente a nirsevimab.

- Evitar las posibles reticencias de inyectar un medicamento a los recién nacidos, así como un pinchazo adicional a los menores de 6 meses de edad junto con las vacunas de calendario (cuando coincide a los 2 y 4 meses de edad).
- La transmisión de anticuerpos frente a VRS de la madre vacunada al lactante a través de la lactancia materna podría suponer un beneficio. Sin embargo, a día de hoy se desconoce si los anticuerpos generados por la vacuna se excretan en la leche materna.

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

- Falta de protección de los recién nacidos cuyas madres no se hayan vacunado, se hayan vacunado menos de dos semanas antes del parto o no haya dado tiempo a que se pueda vacunar, por ejemplo, en el caso de un parto prematuro. En estos casos sería necesaria la estrategia mixta con su consiguiente dificultad logística al igual que para la población infantil menor de 24 meses con algo riesgo de enfermedad grave (ver [apartado 5.3](#)).
- Potencial interferencia con la vacuna frente a tosferina (dTpa). Se ha observado en ensayos clínicos que la respuesta inmune frente a tosferina fue inferior en coadministración comparada con la administración separada. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.
- Posible repercusión en otros programas de vacunación en embarazadas por incluir una vacuna adicional durante el embarazo, además de las vacunas frente a tosferina, gripe y COVID-19.
- Posible menor cobertura de vacunación por desconocimiento del VRS en la embarazadas antes del parto (ver [apartado 7.3](#)). Además, es impredecible si la cobertura de vacunación en embarazadas frente a VRS podría acercarse más a la de gripe, que en 2023 (datos provisionales) ha sido solo del 57,4% (rango: 18,05-88,51), o a la de tosferina, que el 88,49% (rango: 83,52-96,76)¹¹⁹. Asimismo, se desconoce si la vacunación frente a VRS podría ejercer algún efecto en las coberturas de estas vacunas.
- Reducción potencial de la protección en el caso de haber menor producción de anticuerpos o menor transferencia transplacentaria. Según el estado de salud de la madre la transferencia placentaria de anticuerpos puede no resultar satisfactoria.
- Logística y captación compleja derivada del momento de la vacunación y de la duración de la protección conferida por los anticuerpos transplacentarios en relación a la circulación del virus. En un estudio de cohorte prospectivo en EE.UU., que incluyó 124 embarazadas vacunadas entre septiembre 2023 y marzo 2024, se observó que la mayor transferencia transplacentaria de anticuerpos IgG frente VRS al feto se producía cuando se vacunaba 5-6 semanas antes del parto (es decir dentro de las recomendaciones EE.UU entre 32-36 SG) comparado con las vacunadas 2-3 semanas antes del parto (> 36 SG) ($p=0,03$)¹²⁰.
- Incertidumbres sobre la respuesta inmune a la vacunación en embarazos sucesivos.

5.3 Estrategia mixta

Esta estrategia consiste en la administración sistemática de la vacunación en embarazadas y la disponibilidad de anticuerpo monoclonal para inmunizar al recién nacido en las siguientes situaciones:

1. Nacidos de madres no vacunadas durante el embarazo porque han rechazado la vacuna, no se han podido vacunar (por ejemplo por parto prematuro) o se han vacunado pero el intervalo entre la vacunación materna y el nacimiento es inferior a 15 días.
2. Cuando se desee maximizar la protección del lactante por existir alto riesgo de enfermedad grave y, especialmente, en nacidos antes de los 3 meses previos al comienzo de la temporada de VRS.
3. Menores con alto riesgo de enfermedad grave por VRS, ya que en este grupo de población el riesgo persiste durante los primeros 24 meses de edad, por lo que deberían estar protegidos en sus dos primeras temporadas de VRS hasta cumplir los 2 años. En el caso de prematuros de menos de 35 semanas el riesgo persiste hasta los 12 meses de edad.
4. Nacidos de madres vacunadas que podrían no desarrollar una respuesta inmune adecuada a la vacuna, como aquellas en situación de inmunosupresión o con patologías asociadas a una transferencia reducida de anticuerpos como en el caso de infección por VIH.
5. Lactantes de madres vacunadas que podrían haber perdido anticuerpos maternos, como en el caso de cirugía cardiopulmonar con bypass o con oxigenación por membrana extracorpórea.
6. Lactantes de madres vacunadas con aumento sustancial del riesgo de padecer infección grave por VRS (cardiopatía congénita hemodinámicamente importante, ingreso en UCI o que precise oxígeno al alta).

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

- Posible mayor cobertura de prevención frente a VRS a mayor número de menores, ya que cubriría tanto embarazadas como nacidos de madres no vacunadas y otras circunstancias excepcionales de madres vacunadas donde se administraría también el anticuerpo monoclonal al recién nacido para asegurar su protección frente VRS.

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

- Logística, implementación del programa y captación más compleja al tener que disponer de los dos productos y no disponer de estimaciones de necesidades de cada uno de ellos.
- Mayor coste en los casos excepcionales donde se recomiendan ambas estrategias, tanto la vacuna a la embarazada como el anticuerpo monoclonal al recién nacido (puntos 4-6), al tener que disponer de los dos productos con el objetivo de asegurar la protección del mayor número de lactantes. Sin embargo, en EE.UU., las madres de un 15% de los lactantes que recibieron nirsevimab también se habían vacunado frente a VRS durante el embarazo.

- Posible menor aceptación de la estrategia: dificultad para comunicar, tanto a los gestores del programa y al personal sanitario como a la población en general, de los beneficios y riesgos de ambas estrategias y dejarlo a juicio clínico o del progenitor una vez informado.
- Mayor probabilidad de cometer errores de administración y de que ciertos menores queden infraprotectidos, especialmente los más vulnerables, como es el caso de recién nacidos inmunodeprimidos.
- Ausencia de recomendaciones de revacunación en embarazos sucesivos.

5.4 Conclusiones

1. La prevención de infección por VRS (virus respiratorio sincitial) en lactantes en España está enfocada en evitar casos graves, especialmente de bronquiolitis, durante las dos primeras temporadas de VRS en menores de 24 meses con alto riesgo de enfermedad grave por VRS. Se sugieren tres enfoques: la administración de anticuerpos monoclonales, la vacunación de embarazadas, y una estrategia mixta en la que se dispondrían de ambos productos para cada campaña.
2. Los anticuerpos monoclonales se administrarían a recién nacidos durante al temporada de VRS, captando además a los menores de seis meses al principio de la temporada de VRS (nacidos a partir del 1 de abril) y a menores de 24 meses con determinadas condiciones o patologías de riesgo. Esta estrategia ha mostrado alta efectividad y un buen perfil de seguridad en la temporada 2023-2024 en España.
3. Con respecto a las otras dos posibles estrategias:
 - La vacunación en embarazadas protegería a los recién nacidos desde el nacimiento y evitaría posible retentencia a un pinchazo adicional, aunque presenta incertidumbres sobre las coberturas que se alcanzarían, su impacto en otros programas de vacunación y posibles interferencias con otras vacunas.
 - La estrategia mixta busca maximizar la cobertura y protección, pero conlleva mayores costes y complejidad logística.

6. Evaluación económica

Se ha solicitado un estudio económico con datos de España a través de la Red ETS. Todavía no se dispone de resultados para incluir en esta evaluación. A partir de los datos de utilización de nirsevimab en España en la temporada 2023-2024 y de un estudio su impacto que se ha realizado a nivel nacional, se dispone de una aproximación del coste de cada hospitalización evitada por la inmunización al nacimiento como en el grupo de *catch up* (ver apartado 5.1.2).

Además, se realizó una búsqueda estructurada de la literatura de estudios de evaluación económica sobre el uso de nirsevimab para la prevención de la infección por VRS comparado con cualquier otra intervención en los que se recogieran como resultados los costes, costes evitados, años de vida ganados, años de vida ajustados por calidad, medidas de coste-efectividad y ratio coste-utilidad.

La búsqueda recuperó 46 registros de otras tantas publicaciones que, en principio, estudiaban aspectos económicos de la inmunización con nirsevimab. Una vez aplicados los criterios de selección propuestos, se seleccionaron para su análisis 6 publicaciones.

Se trató de una revisión sistemática realizada por la Canadian Agency for Drugs and Technologies (CADTH)¹²¹, que se procedió a actualizar a partir de la fecha de búsqueda fijada, obteniendo una extensión del estudio de Hodgson et al. 2022¹²² realizado en EE.UU y varios países europeos (Li X et al. 2023). Además, hemos localizado otros estudios no incluidos en la revisión de Brown et al. 2023¹²¹: Getaneh et al. 2023¹²³, Li et al. 2022¹²⁴, Shoukat et al. 2023¹²⁵ y Yu et al. 2024¹²⁶. Así como, uno en el contexto de Alemania^{127,128} que ha incluido el STIKO en sus recomendaciones y dos estudios adicionales en el contexto de Argentina^{129,130}, uno de los dos únicos países que ha utilizado la vacuna en embarazada sistemáticamente.

Todos estos estudios salvo las evaluaciones económicas realizadas en el contexto de Canadá (Shoukat et al. 2023)¹²⁵, EE.UU. (Yu et al. 2024)¹²⁶, Alemania^{127,128} y Argentina^{129,130} se identificaron y describieron en el documento 'Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024' realizado por este grupo de trabajo en 2023. Como ya se incluyó en ese documento, estimaciones basadas en un precio del medicamento entre 50-60 € por dosis, apuntan a que la estrategia estacional (con o sin captación) es más coste-efectiva que una estrategia anual. También se muestra que reemplazar palivizumab por nirsevimab en los grupos de población de alto riesgo, sería una estrategia óptima. Los parámetros más influyentes que se identificaron en el coste-efectividad de las evaluaciones económicas revisadas son, además del precio de nirsevimab y la gravedad de la enfermedad en la temporada de VRS, el impacto de nirsevimab en las hospitalizaciones por VRS y la duración de protección que proporciona el fármaco. Posteriormente se ha identificado otro estudio relevante, en el contexto del Reino Unido (Hodgson et al. 2024¹³¹).

La evaluación económica realizada en Canadá (Shoukat et al. 2023) de diferentes estrategias de inmunización con nirsevimab (recién nacidos pretérmino ≤ 32 semanas de gestación y lactantes con enfermedad pulmonar crónica o enfermedad cardíaca congénita; pretérminos ≤ 36 semanas y lactantes con enfermedad pulmonar crónica o enfermedad cardíaca congénita; añadir a las anteriores los nacidos a término durante la estación VRS y por último, la cohorte de nacimiento anual) y vacunación en embarazadas. El análisis se realizó tanto bajo la perspectiva del pagador como bajo una perspectiva social utilizando un modelo de simulación de eventos discretos. Los autores concluyeron que la inmunización a toda la población con nirsevimab podría ser coste-efectiva desde la perspectiva social para un precio por dosis de hasta 290\$ canadienses. La combinación de inmunizar a las mujeres embarazadas y a los recién nacidos y lactantes con factores de riesgo de enfermedad severa (lactantes con indicación de palivizumab en la actualidad) podría tener un menor impacto presupuestario con precios por dosis de 290 Can\$ y 195 Can\$ para nirsevimab y vacuna, respectivamente¹²⁵.

Respecto al estudio realizado en EE.UU. (Yu et al. 2024) de coste-efectividad de la administración de nirsevimab en una cohorte hipotética de 1.000 niños prematuros (entre 29 0/7 SG y 34 6/7 SG) sin ningún otro factor de riesgo adicional menores de 1 año en su primera temporada de VRS desde las perspectivas del sistema sanitario y social. Se aplicó un modelo de Markov híbrido para predecir el curso clínico en el primer año de vida y las secuelas en los siguientes 4 años y se utilizó un umbral de 150.000 \$/AVAC comparado con no realizar profilaxis. Este estudio obtuvo que la estrategia con nirsevimab para este grupo de población sería coste-efectiva a un precio menor de 1.923 \$ desde la perspectiva del sistema sanitario y de 1.962 \$ desde una perspectiva social¹²⁶. Este estudio y resultado es difícilmente trasladable al contexto de España, donde el umbral de disponibilidad a pagar es entre 25.000-30.000 €/AVAC.

Finalmente, un estudio recientemente realizado en Inglaterra y Gales (Hodgson et al. 2024), que ha utilizado el *Joint Committee on Vaccination and Immunization* (JCVI) para emitir sus recomendaciones, compara el impacto y el análisis coste-efectividad entre vacunación en embarazadas y el uso de anticuerpos monoclonales utilizando un modelo de transmisión

dinámico. Este modelo obtuvo que los programas estacionales son más eficientes que los anuales con el anticuerpo monoclonal, y estimó que es necesario inmunizar a 4 recién nacidos (IC 95%: 2-7) para prevenir un caso sintomático, 43 (IC 95%: 36-55) para evitar una hospitalización y 30.578 (IC 95%: 25.452-36.873) para un fallecimiento. Asimismo, utilizando como umbral 20.000 £/AVAC este estudio obtuvo que el programa estacional administrando nirsevimab en los recién nacidos entre septiembre y febrero y asumiendo alcanzar una cobertura del 90% podría ser coste-efectivo hasta 84 £/dosis. Asimismo, el programa estacional con la vacuna RSVpreF administrada entre julio y diciembre a mujeres embarazadas de entre 24 y 36 SG y asumiendo alcanzar una cobertura del 60% sería coste efectiva hasta 80 £/dosis. Ambas estimaciones incluyen el coste de administración¹³¹.

En Alemania, en las recomendaciones del STIKO y en un artículo aún en fase *pre-print*, se incluyen los resultados principales de la modelización de las diferentes estrategias de inmunización frente VRS que han llevado a cabo con un modelo de transmisión dinámico compartimental de 25 grupos (mensual al primer año, anual hasta 5º año, quinquenal hasta el 15º año y decenal hasta 75 o más años de edad). Utilizando como comparación la estrategia de palivizumab en menores de alto riesgo, se obtuvo que el número necesario para inmunizar (NNI por sus siglas en inglés, *Number Needed to Immunize*) para prevenir una hospitalización serían 42 (intervalo de predicción 95%: 41-48) para la estrategia de nirsevimab (en todos los menores de 5 meses asumiendo una cobertura del 70%, la cobertura de rotavirus) y de 62 (intervalo de predicción 95%: 58-66) en el caso de la estrategia de vacunación en embarazadas (asumiendo una cobertura del 40%). La estrategia de nirsevimab prevendría 10.090 (intervalo de predicción 95%: 9.556-10.561) hospitalizaciones por VRS anualmente y para la estrategia de vacunación en embarazadas serían 3.259 hospitalizaciones (intervalo de predicción 95%: 3.075-3.489). También obtuvieron que a misma cobertura, la estrategia con nirsevimab prevenían más casos sintomáticos, hospitalizaciones, ingresos en UCI y mortalidad que la vacunación en embarazadas^{127,128}.

En Argentina, donde se ha introducido la vacunación en embarazadas esta temporada, se han llevado dos evaluaciones económicas. En la primera se estudió la introducción de la vacuna entre la 32-36 SG asumiendo una cobertura del 67,4% (cobertura de vacuna frente dTPa) frente a no vacunación. Se utilizó un modelo de Markov a nivel poblacional, se aplicó un umbral de 10.636 \$/AVAC y se obtuvo que la vacuna sería cost-efectiva a un precio de 74,46\$/dosis desde una perspectiva del sistema sanitario. En los análisis de sensibilidad y escenarios el precio al que sería coste efectiva varió de 58,74 \$ y 202,62 \$ por dosis. Este último precio se obtuvo cuando se aplicó un umbral de 31.908 \$/AVAC¹²⁹. En el segundo estudio publicado, se comparó la vacunación en embarazadas y la inmunización con anticuerpo monoclonal frente a no intervención farmacológica. Se aplicó un horizonte temporal de 10 años, se utilizó un umbral de 12.285 \$ por año de vida ajustado por discapacidad (AVAD o DALY, *Disability Adjusted Life Years* por sus siglas en inglés) evitado en un modelo estático. Se obtuvo que ambas estrategias serían coste-efectivas a un precio de ≤ 50 \$/dosis y la estrategia estacional sería más coste-efectivas que la anual para ambas estrategias¹³⁰. Sin embargo, tanto los parámetros utilizados, contexto y umbral de disponibilidad a pagar utilizados en estos dos estudios de Argentina no son trasladables a nuestro contexto.

6.1 Conclusiones

1. Todavía no se dispone de resultados de la evaluación económica solicitada en el contexto de España.
2. Las evaluaciones económicas disponibles hasta la fecha de elaboración del documento son limitadas dada la reciente disponibilidad de las dos estrategias de prevención. En todas ellas, la estrategia estacional es más coste-efectiva que la anual, siendo el precio de adquisición tanto de nirsevimab como el de la vacuna un factor determinante en el coste total de los programas de inmunización. Además de parámetros como la eficacia de las intervenciones y la duración de la protección, otros factores pueden tener relevancia en la relación coste-efectividad, como la consideración de partida sobre la carga o gravedad de la infección por VRS según la temporada.
3. De los estudios en países de nuestro entorno, el más representativo sería el estudio del Inglaterra y Gales (Hodgson et al., 2024), donde se obtiene que el programa estacional podría ser coste efectivo hasta 84 £/dosis para nirsevimab y hasta 80 £/dosis para la vacuna RSVpreF.

7. Aspectos éticos y sociales

7.1 La prevención y protección como expresiones del derecho a la salud

Las modificaciones de los programas de vacunación requieren, cada vez más, de una valoración de los aspectos éticos como la percepción de la enfermedad y la aceptación de la vacuna, por parte de la población, de los efectos no deseados que puede ocasionar, los beneficios e inconvenientes que genera la vacunación o las incertidumbres, entre otros.

El derecho a la salud es un concepto amplio que puede referirse a diferentes ámbitos de protección, presentando tres acepciones: derecho a la protección de la salud individual y colectiva en sentido estricto, derecho a la asistencia sanitaria y derecho a decidir en el ámbito de los tratamientos médicos. En estas tres acepciones el papel del Estado como garante de la salud sería bien distinto, así, en el primer caso tendría un deber fundamentalmente de hacer, en el segundo su deber sería de dar (prestar asistencia sanitaria), y en el tercero, un deber de no hacer, y, por tanto de respetar las decisiones del sujeto en el ámbito de la salud^{132,133}. Así se recoge en las diferentes normas internacionales y nacionales que regulan tal derecho, destacando la Observación General 14 del Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales¹³⁴ y la Carta de los Derechos Fundamentales de la UE¹³⁵, cuyo artículo 35 dispone que “Toda persona tiene derecho a la prevención sanitaria y a beneficiarse de la atención sanitaria en las condiciones establecidas por las legislaciones y prácticas nacionales”. El propio artículo 43.2 de nuestra Constitución que incorpora al derecho a la protección de la salud la dimensión preventiva y la asistencial: “Compete a los poderes públicos organizar y tutelar la salud pública a través de medidas preventivas y de las prestaciones y servicios necesarios”.

La vacunación frente a VRS en embarazadas como la inmunización frente a VRS en lactantes se entiende que constituyen instrumentos de salud pública que se enmarcan dentro de la prevención de una enfermedad como de la protección de la colectividad a través de la prevención de la infección.

7.2 Aspectos bioéticos

Cualquier tipo de decisión que afecte a la salud de la población lleva implícita una postura bioética. La bioética aplicada a la salud pública se refiere a la responsabilidad a nivel colectivo en la toma de decisiones en salud pública, lo que incluye las vacunaciones/inmunizaciones¹³⁶.

Las vacunas son medidas preventivas para evitar enfermedades y se ha demostrado su eficacia y beneficio. Actualmente, en la prevención frente a VRS disponemos de dos tipos de productos: los anticuerpos monoclonales como nirsevimab, que proporcionan una protección pasiva para la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores en neonatos y lactantes durante su primera temporada del VRS y una vacuna frente a VRS de administración a embarazadas (vacuna RSVPreF), para la protección de los recién nacidos y lactantes hasta los 6 meses de vida.

En relación con la aplicación de los principios bioéticos, se analiza la pertinencia de la aplicación de cada principio:

- **Beneficencia:** Expresa el deber de causar un bien al usuario. La beneficencia tanto a nivel individual como poblacional es el principio base de la bioética de la vacunación e inmunización. La inmunización es la principal medida de salud pública, junto con el saneamiento y la potabilización del agua, que ha contribuido en mayor medida a la reducción de la mortalidad y de la morbilidad de diferentes enfermedades. En el caso de las medidas de prevención frente a VRS, los productos demostraron una alta eficacia en la protección de los grupos diana frente a enfermedad grave del tracto respiratorio inferior por VRS y asistencia médica¹³⁷. La efectividad y el impacto de la administración de nirsevimab se han confirmado en la vida real y en diferentes entornos ([apartado 4](#)) y con respecto a la vacuna maternal frente a VRS, se dispone de los datos de eficacia de los ensayos clínicos.
- **No maleficencia:** La no maleficencia consiste en no causar daño intencionadamente. Aunque toda intervención sanitaria conlleva el riesgo de producir algún daño, los datos disponibles de seguridad de nirsevimab en su aplicación a nivel poblacional son muy favorables. Respecto a la vacuna se dispone de los datos de seguridad de los ensayos clínicos. En este sentido, la vacunación de la madre debe ser segura para la madre y el feto. Pero dado que se observó un desequilibrio numérico hacia los partos prematuros en las embarazadas vacunadas frente al VRS en comparación con las mujeres embarazadas con la vacuna de control, se debería vigilar este aspecto¹³⁷.
- **Equidad:** La equidad consiste en la no discriminación, evitando o disminuyendo las situaciones de desigualdad. El principio de justicia en bioética está más próximo al principio de igualdad. Respecto a nirsevimab, se ha realizado una recomendación de inmunización a nivel poblacional por lo que hay que asegurar la igualdad en el acceso ofreciendo la administración del producto inmunizante independientemente del proveedor de los servicios sanitarios (público o privado). Con respecto a la vacunación maternal, partimos de una recomendación poblacional en unas semanas concretas del embarazo, por lo que habría que asegurar el acceso a la medida preventiva en las consultas de obstetricia y seguimiento del embarazo, igualmente, tanto del ámbito público como del privado. Dependiendo de la estrategia elegida, habrá que asegurar que todas las personas que puedan beneficiarse de la medida preventiva puedan hacerlo, bien a través de la inmunización directa de los lactantes, o bien a través de la inmunización de sus madres.

- **Autonomía:** Este es el principio más controvertido y difícil de aplicar en las inmunizaciones, ya que se debe asegurar que la persona puede actuar de forma autónoma. En el caso de nirsevimab se precisa que los progenitores dispongan de información accesible y fácil de entender, para poder decidir sobre la administración del medicamento a sus hijos/as. Y lo mismo con respecto a la vacunación en embarazadas, siendo necesario facilitar información adecuada sobre la relación riesgo beneficio de esta vacunación. En ambos casos es necesario que el personal sanitario disponga de los conocimientos sobre ambas medidas preventivas para poder comunicar la información y resolver las dudas que puedan surgir sobre el tema.
- **Oportunidad:** La vacunación se realiza en un momento determinado y en unas circunstancias determinadas tanto personales como sociales y su demora podría perjudicar a las personas diana. En nuestro caso, el VRS presenta una distribución estacional que es necesario tener en cuenta puesto que es la época en la que mayor beneficio puede obtenerse al aplicar la medida preventiva. Es necesario, la duración de la eficacia del anticuerpo monoclonal, ya que es limitada en el tiempo tras su administración, por lo que es importante confirmar que su administración se realiza de forma oportuna. Con respecto a la vacuna también hay que asegurar la oportunidad de su administración en la semana o semanas de gestación que aseguren la mayor protección del recién nacido frente a la infección. También habría que tener en cuenta la posible interferencia de esta vacunación con la vacuna frente a la tosferina, que es prioritaria por ser la mejor medida disponible para su prevención.

7.3 Aceptación de la administración por progenitores y profesionales

Según el denominado "modelo 3C", los principales factores relacionados con la reticencia a la vacunación son: la confianza, la complacencia (baja susceptibilidad percibida) y la conveniencia¹³⁸. La falta de confianza se asocia generalmente con actitudes negativas sobre la seguridad y la eficacia de la vacunación. Por otra parte, el mayor conocimiento general sobre las vacunas y la salud tiende a asociarse con actitudes positivas hacia la vacunación. Influir en la susceptibilidad percibida mejorando los conocimientos en salud es más importante que utilizar tácticas de miedo para aumentar la percepción de gravedad.

El mayor precursor de la reticencia hacia la vacunación es la desconfianza en la medicina de base científica. Por otra parte, la adhesión al principio de precaución favorece la aceptación de la vacunación. Es importante comunicar de forma adecuada los riesgos asociados a la vacunación¹³⁹.

Las elevadas coberturas de inmunización con nirsevimab alcanzadas en España en la temporada de VRS de 2023-24, de más del 90% en los nacidos en la temporada, y del 88% en los nacidos antes del inicio de la temporada y en los menores con condiciones de riesgo, demuestran una gran aceptabilidad de la medida tanto en los padres y tutores, como en el personal sanitario.

Según datos de un estudio realizado en la Región de Murcia mediante encuesta electrónica a progenitores y tutores legales de 3.217 menores de 24 meses de edad, la mayoría de ellos (95,8 %) conocía la bronquiolitis, pero el 41,6 % tenían conocimiento antes del embarazo, el 7,9 % durante la misma y el resto tras el nacimiento de su hijo/a. Sin embargo, bajaba al 46,6% aquellos que conocían el VRS, la mayoría de ellos solo después del nacimiento del primer hijo/a (42,1 %). La información sobre el VRS o la bronquiolitis se obtuvo principalmente de los

familiares, y solo el 4,8 % declaró haber sido informado por profesionales sanitarios. En relación no solo a los conocimientos sobre el agente causal, también se les solicitó si disponían de información acerca de nirsevimab y solo el 11,2% declaró conocerlo¹⁴⁰.

Según los resultados del Cuestionario de aceptabilidad de la administración de nirsevimab, realizado en la Comunidad de Madrid (datos no publicados), se habían registrado 710 respuestas al cuestionario. El 83,7% eran nacidos a término y un 16,2% eran prematuros (3,5% tenían menos de 36 semanas de gestación). El 84,2% de los bebés eran menores de 6 meses. Un 47,6% tenían hermanos y el 4,7% presentaba alguna enfermedad.

El 83,3% de los encuestados refieren intención de administrar nirsevimab a su hijo/a y un 16,7% refieren intención de no administrarlo. Teniendo en cuenta las elevadas coberturas de inmunización alcanzadas en la Comunidad de Madrid (95% en recién nacidos y 77% en menores de 6 meses al inicio de la temporada¹⁴¹), es probable que algunos de los que refieren intención de no inmunizar, finalmente sí administraron el medicamento a sus hijos/as.

El 4,3% de los progenitores con intención de administrar el medicamento refieren que sus hijos/as presentan alguna enfermedad. Los motivos referidos para aceptar la inmunización han sido por orden de frecuencia (se señala más de un motivo en el 68,6% de los casos): la protección frente a la enfermedad (68,8%), la confianza en las vacunas (56,1%), la recomendación del pediatra (52,7%), la confianza en las autoridades (50,8%) y la presencia de bronquiolitis en el entorno (42,0%).

El 6,0% de los encuestados que refieren intención de no administrar el medicamento, han indicado que sus hijos/as presentan alguna enfermedad. Los motivos para la no inmunización han sido por orden de frecuencia (se señala más de un motivo en el 3,4% de los casos): esperar y consultar (18,8%), no haber conseguido cita (13,7%), desconocer cómo actúa el medicamento (7,7%), ser demasiado reciente el medicamento (3,4%), que la enfermedad no es grave (1,7%), no querer pinchar al bebé (0,9%) y no creer en las vacunas (0,9%).

La Región de Murcia también ha realizado una evaluación de la aceptabilidad y satisfacción de la administración de nirsevimab, a progenitores y tutores legales de niños candidatos a inmunización (datos no publicados) con 1.699 respuestas en inmunizados y 219 en no inmunizados (datos definitivos en proceso de análisis, aún no publicados).

El 91,6% de los que recibieron la inmunización eran nacidos a término y un 8,4% eran prematuros. Un 51,1% tenían hermanos y el 3% presentaba alguna condición de riesgo. El 83,5% de los progenitores encuestados fueron de origen español. El 52,4% recibieron nirsevimab al nacimiento antes del alta de la maternidad, el 36,8% a partir del primer mes de vida en el centro de salud o puesto de vacunación habitual, el 6,5% en el primer mes de vida en el centro de salud o puesto de vacunación habitual y el resto en el hospital a partir de los 6 meses de vida, lo que probablemente corresponda a niños de grupos de riesgo.

Del total de encuestados, el 45,4% muestran la máxima puntuación de satisfacción hacia la inmunización recibida por sus hijos (valor 5 en una escala Likert), ampliándose al 83,2% cuando se tiene en cuenta las puntuaciones de 4 y 5; mientras que solo el 3,0% asignan a la satisfacción las puntuaciones más bajas, de 1 o 2. Dentro de las principales razones para aceptar la administración de nirsevimab, la voluntad de proteger a su hijo/a es la más frecuente, en un 90,2% de los casos. En relación a la intención de volver a administrar nirsevimab en caso de hijos/as sucesivos, el 87,0% respondieron afirmativamente, a lo que se suma un 11,6% de dudosos. Datos similares se evidenciaron en relación a la recomendación de la inmunización, en base a su experiencia, a familiares y amigos, con un 86,6% y 12,4%, respectivamente.

Preguntados también por la posibilidad de elegir entre estrategias distintas en campañas sucesivas, el 32,4% preferirían continuar con la administración de anticuerpo monoclonal, el 23,6% preferirían la vacunación de la embarazada y el resto no mostraron preferencia por uno u otro producto.

Los resultados de la encuesta muestran una mayor proporción de nacimientos prematuros (11,4%) en los no inmunizados respecto a los inmunizados, sin diferencias en relación a la proporción de niños con condiciones de riesgo (3,2% frente al 3,3%) y menor proporción de primogénitos (44,5% frente a 50,0%). Entre los progenitores y tutores legales de no inmunizados había una mayor proporción de extranjeros (33,7% frente a 16,3% en inmunizados). El 59,8% de ellos conocía la existencia del VRS y la bronquiolitis, así como el riesgo que supone para los bebés y niños/as de riesgo antes de esta campaña; el 15,1% de sus hijos habían padecido una bronquiolitis, precisando ingreso hospitalario el 26,2% de ellos. El 53,4% de los progenitores de niños/as inmunizados se consideran bien informados en relación a las vacunas/inmunizaciones en una escala Likert del 1 al 5 en comparación con un 32,9% de los no inmunizados. Las principales razones para haber decidido no administrar nirsevimab fueron la preocupación por la seguridad del mismo (45,2%) y no haber recibido información de la campaña (27,4%). La fuente principal de información de la campaña fue el profesional sanitario de referencia (49,3%), seguido de las campañas realizadas por Salud Pública (40,2%). Del total de los 219 encuestados, un 60,3% habrían preferido la vacunación de la embarazada.

Por su parte, la aceptación de la vacunación y el aumento de las coberturas en las embarazadas depende de que los profesionales sanitarios transmitan información adecuada, fiable y basada en la evidencia sobre las enfermedades infecciosas y su repercusión en la salud tanto de la madre como del feto, recién nacido y lactante¹⁴². Habría que considerar también los beneficios que la vacunación de la embarazada frente a VRS podría tener para ella misma. Existen pocos estudios que reflejen la carga de enfermedad del VRS en la embarazada pero a pesar de las limitaciones de estos estudios, los datos muestran que la vacunación durante el embarazo podría ser beneficiosa para las embarazadas con algunas condiciones subyacentes, ya que tienen mayor probabilidad de complicaciones si presentan una infección por VRS^{116,118}. Por tanto, los profesionales sanitarios deben tener formación específica que les ayude a dar dicha información y poder resolver cualquier duda o inquietud que las embarazadas puedan tener con respecto a la seguridad y beneficios de estas vacunas¹⁴³.

Respecto a la aceptación de la vacuna en la embarazada también hay que tener en cuenta la posible repercusión en otros programas de vacunación, especialmente en las altas coberturas alcanzadas con dTpa, aunque menores en gripe y muy inferiores en COVID-19.

Ante la disponibilidad de una vacuna para embarazadas, algunos países (como EE.UU., Bélgica o Canadá) han establecido recomendaciones para ambas opciones, concluyendo que se debe considerar una u otra como programa universal y solo en circunstancias excepcionales se aplicarían ambas opciones a título individual. Hay discrepancias en cuanto a la logística de la aplicación de cada una de las dos opciones, lo que podría influir en la aceptación del programa por parte de los profesionales sanitarios teniendo en cuenta, además, que son profesionales diferentes los que tienen la responsabilidad del consejo y la administración, profesionales de pediatría tanto de atención primaria como hospitalaria en el caso de la administración del anticuerpo monoclonal y profesionales que atienden a la embarazada, profesionales de la ginecología y obstetricia y matronas, en el caso de la vacunación maternal, lo que requiere estrategias diferentes.

Una cuestión no menos importante, es la introducción de cambios de estrategia de un año a otro sin una evidencia científica suficiente en cuanto a resultados que justifiquen la medida, siendo difícil comunicar dicha decisión tanto a los gestores de la sanidad y profesionales sanitarios como a la población en general.

La introducción de cambios en el calendario de vacunaciones e inmunizaciones, con la introducción de nuevas vacunas y nuevas estrategias junto con el carácter estacional de la enfermedad con implantación durante un periodo de tiempo determinado, tienen un impacto directo en la gestión de los recursos asistenciales, por lo que cualquier medida que se implante debe garantizar los recursos necesarios para poder llevarlas a cabo: recursos económicos, logísticos y humanos necesarios para una implantación segura y eficiente.

7.4 Conclusiones

1. El marco legal aplicable a la utilización de nirsevimab es común al de las vacunas pediátricas del calendario común de inmunización, dado que tienen el mismo objetivo como es la prevención primaria de la enfermedad. Además, su administración es voluntaria y el consentimiento libre e informado, recae en los progenitores. Por su parte la administración de la vacuna en las embarazadas también es voluntaria, como el resto de las vacunas.
2. Los principios de bioética se deberán garantizar en la estrategia seleccionada (beneficencia, no maleficencia, equidad, autonomía y oportunidad).
3. La utilización de nirsevimab en la temporada 2023-24 ha tenido una gran aceptación tanto en los padres como en el personal sanitario. Además, se han mostrado buenos datos de efectividad e impacto en la prevención de infecciones por VRS, tanto las atendidas médicamente en atención primaria, como las más graves que requirieron hospitalización o ingreso en UCI.
4. La vacuna frente a VRS administrada durante el embarazo también ha demostrado una alta eficacia en la protección de los grupos diana frente a enfermedad grave del tracto respiratorio inferior por VRS y asistencia médica. Aunque no existen datos sólidos que avalen que la infección por VRS pueda ser potencialmente grave para la mujer embarazada y no está claro los beneficios para la embarazada, sí puede aportarlos en caso de condiciones subyacentes.
5. Un cambio de estrategia implica dificultades para comunicar dicha decisión tanto a los gestores de la sanidad como al personal sanitario y a la población en general.
6. Para superar la posible desconfianza, es primordial desarrollar estrategias de educación e información sobre el VRS y las herramientas preventivas disponibles tanto a la población como al personal sanitario.

8. Consideraciones clave

1. El virus respiratorio sincitial (VRS) es la principal causa de infecciones en las vías respiratorias inferiores (IVRI) en la población infantil menor de un año, especialmente las relacionadas con bronquiolitis y neumonía. Los prematuros y menores de 24 meses con condiciones de riesgo son más propensos a desarrollar enfermedad grave. Algunos pacientes pueden desarrollar asma y otras patologías semanas o meses tras enfermedad por VRS.

En 2019 se estimó a escala mundial (incluyendo datos de nuestro país) que VRS era responsable de 3,6 millones de ingresos hospitalarios (1 de cada 56 recién nacidos acaba ingresando por VRS) y 101.400 muertes totales en menores de 5 años. La mayor carga se concentra en los menores de 6 meses, que suponen el 38,8% del total de los ingresos hospitalarios y el 45% del total de los fallecimientos en los menores de 5 años. Dentro de los menores de 6 meses, aquellos con menos de 3 meses suponen alrededor del 50% de las hospitalizaciones.

En países como España, las infecciones por VRS suponen una importante sobrecarga asistencial todos los otoños-inviernos, tanto en los servicios de atención primaria como en los hospitales. No se dispone a día de hoy de un tratamiento específico para la enfermedad causada por VRS.

2. En 1999 se autorizó en la UE palivizumab un anticuerpo monoclonal que ha estado utilizándose, hasta la temporada 2022-2023 para la prevención de las infecciones de vías respiratorias inferiores causadas por VRS en población pediátrica con riesgo muy elevado de desarrollar enfermedad grave.
3. En 2022 se autorizó en la UE nirsevimab (Beyfortus), un anticuerpo monoclonal de vida media extendida con buen perfil de seguridad y alta eficacia en las condiciones de uso ensayadas y que confiere protección al menos 5 meses tras la administración de una única dosis. Está indicado para la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior causada por VRS en menores de 12 meses y en población de alto riesgo de enfermedad grave hasta 24 meses de edad. En ensayos clínicos se ha observado una eficacia del 76,4% (IC 95%: 62,3-85,2) frente a IVRI por VRS atendida médicamente y del 83,2% (IC 95%: 67,8-92,0) frente a hospitalización por IVRI por VRS.
4. En la temporada 2023-24, España ha sido uno de los primeros países del mundo en recomendar y emplear nirsevimab de forma sistemática en recién nacidos y lactantes para reducir la morbimortalidad debida al VRS. Se han administrado más de 277.000 dosis, alcanzado una cobertura del 92,27% en nacidos durante la temporada y del 87,77% en menores de 6 meses nacidos antes de la temporada de VRS.
5. La utilización de nirsevimab en España ha tenido un gran impacto en la epidemiología de la enfermedad por VRS en menores de 1 año, observándose una efectividad en torno al 80% frente a prevención de enfermedad grave y hospitalización. Se ha estimado una reducción de las hospitalizaciones en menores de un año del 71-77%, lo que supondría un impacto de entre 7.510 y 10.213 hospitalizaciones evitadas en ese grupo de edad. No se ha identificado ninguna señal de seguridad ni nuevos riesgos a los incluidos en la ficha técnica. Con esta información, en la temporada 2024-25 se ha vuelto a recomendar la inmunización con nirsevimab en el mismo grupo de población.
6. En 2023 se autorizó en la UE la vacuna RSVpreF (Abrysvo) para embarazadas, que inmuniza pasivamente a recién nacidos hasta los 6 meses de edad. En ensayos clínicos, ha mostrado una eficacia del 81,8% (IC 99,5%: 40,56-96,3%) en la prevención de la infección respiratoria inferior de carácter grave en los 3 primeros meses de vida, observándose la mayor eficacia

cuando se vacuna entre las semanas 32 y 36 de gestación. La eficacia frente a hospitalizaciones por VRS en los primeros 90 días de vida fue del 69,7% (IC 99,17%: 37,1-86,7). Su perfil de seguridad es adecuado siendo los eventos adversos más frecuentes dolor en el lugar de administración, cefalea y mialgia. Se está vigilando el riesgo potencial de partos prematuros y episodios hipertensivos gestacionales.

7. La vacunación de embarazadas frente a VRS se ha utilizado poblacionalmente en la temporada 2023-24 en EE.UU. y Argentina. A fecha de elaboración de este documento no se han publicado datos de efectividad.
8. La administración conjunta de Abrysvo con otras vacunas en embarazadas ha mostrado una menor respuesta inmune frente a tosferina (vacuna dTpa), aunque se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. En la ficha técnica se recomienda un intervalo de al menos 2 semanas entre la administración de ambas vacunas.
9. Aunque no existen datos sólidos que avalen que la infección por VRS pueda ser potencialmente grave para la mujer embarazada y no están claros los beneficios de la vacunación para la embarazada, sí puede aportarlos en caso de condiciones subyacentes.
10. La vacuna frente a VRS para embarazadas está disponible en España en las oficinas de farmacia. Su dispensación está sujeta a prescripción médica.
11. Para la temporada 2024-2025 (hasta octubre de 2024) varios países han emitido recomendaciones para la prevención de enfermedad grave por VRS en población infantil siendo muy heterogéneas, tanto en la elección de estrategia (anticuerpo monoclonal o vacunación en embarazadas) como en el corte de edad de administración de nirsevimab o el periodo de embarazo en el que administrar la vacuna materna.
12. Se han analizado las ventajas y desventajas de las tres posibles estrategias de prevención frente a VRS en población infantil desde una perspectiva de salud pública: administración de anticuerpos monoclonales en lactantes, vacunación en embarazadas y estrategia combinada. La estrategia con anticuerpos monoclonales ha mostrado gran aceptación parental, alta efectividad y un buen perfil de seguridad en la temporada 2023-2024 en España. La estrategia de vacunación en embarazadas, protegería a los recién nacidos desde el nacimiento y evitaría la posible retención a un pinchazo adicional en el recién nacido, aunque presenta incertidumbres sobre su impacto en otros programas de vacunación y posibles interferencias con otras vacunas. La estrategia mixta busca maximizar la cobertura y protección, pero conlleva mayores costes y complejidad logística.
13. Todavía no se dispone de los resultados de la evaluación económica realizada en España. Las evaluaciones económicas publicadas hasta la fecha de elaboración del documento son limitadas dada la reciente disponibilidad de las dos estrategias de prevención. En todas ellas, la estrategia estacional es más coste-efectiva que la anual, siendo el precio de adquisición, tanto del anticuerpo monoclonal como el de la vacuna, un factor determinante en el coste total de los programas de inmunización.
14. Debido al desconocimiento y las diferentes herramientas de prevención disponibles y futuras frente a la enfermedad causada por VRS, se considera primordial desarrollar estrategias de educación e información si se produce algún cambio en la estrategia de prevención de la enfermedad por VRS en la población infantil, para garantizar el éxito del programa.

9. Recomendaciones

Teniendo en cuenta las consideraciones clave expuestas en el apartado anterior, se realizan las siguientes recomendaciones en relación a la estrategia para la prevención de la enfermedad grave por VRS en la población infantil:

- A.** Se realizará la **inmunización pasiva con anticuerpo monoclonal antes del comienzo y durante cada temporada estacional de VRS** (la temporada de VRS es de octubre a marzo).
- B. La población infantil a inmunizar, por orden de prioridad, figura a continuación:**
 - 1. Prematuros de menos de 35 semanas (incluyendo los de edad gestacional menor de 29 semanas^a): se administrará el anticuerpo monoclonal antes de cumplir 12 meses de edad cronológica^b. Si recibieron una dosis en la temporada anterior, podrán recibir una nueva dosis al inicio de la temporada actual si todavía no han cumplido 12 meses de edad.
 - 2. Población infantil con las siguientes condiciones de alto riesgo de enfermedad grave por VRS:
 - a. Cardiopatías congénitas con afectación hemodinámica significativa cianosantes o no cianosantes.
 - b. Displasia broncopulmonar.
 - c. Cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar.
 - d. Otras patologías de base que suponen un gran riesgo para padecer bronquiolitis grave por VRS, como son inmunodepresión grave (enfermedades oncohematológicas; inmunodeficiencias primarias, sobre todo combinadas y agammaglobulinemia congénita; tratamiento con inmunosupresores de forma continuada), errores congénitos del metabolismo, enfermedades neuromusculares, pulmonares graves, síndromes genéticos con problemas respiratorios relevantes, síndrome de Down, fibrosis quística, malformaciones esofágicas y cuidados paliativos.

En estos pacientes, se administrará el anticuerpo monoclonal previo al inicio de cada temporada de VRS antes de cumplir los 24 meses de edad en el momento de recibir la inmunización.

- 3. Población menor de 6 meses de edad: se recomienda la inmunización de todos los nacidos entre el 1 de abril del año de comienzo de la temporada y el 31 de marzo del año de fin de temporada. La campaña comenzará en el mes de octubre de cada año, pudiéndose adelantar si se estima oportuno.

^a En el momento de elaboración de este documento no se disponen de datos de eficacia de nirsevimab en prematuros con EG<29 semanas, si bien se ha administrado a este grupo de población y se dispone de datos de seguridad.

^b Edad cronológica hace referencia al período de tiempo transcurrido desde el nacimiento, independientemente de la EG a la que nazca, en contraposición al de “edad corregida (a 40 semanas de EG)”. Este término se usa con frecuencia en prematuros para otras cuestiones relacionadas con su salud (peso, longitud, desarrollo neurológico, etc.).

Aspectos a tener en cuenta:

- i. Se deberá intentar inmunizar a la mayoría de la población diana nacida antes de la temporada de VRS al principio de la misma. No obstante, haber cumplido 6 meses no será criterio de exclusión siempre que se trate de población diana por su fecha de nacimiento (entre el 1 de abril de cada año de comienzo de la temporada y el 31 de marzo del año de fin de temporada).
- ii. Los nacidos durante la temporada (de octubre a marzo) deberán recibir el anticuerpo monoclonal de manera muy precoz, preferiblemente en las primeras 24-48 horas tras el nacimiento, debido a la mayor gravedad de la enfermedad por VRS en los primeros días de vida. Si no es posible, se deberá administrar a la mayor brevedad. En el caso de recién nacidos hospitalizados, se deberá administrar tan pronto como la situación clínica lo permita. Se recomienda la inmunización de la población diana independientemente del antecedente de vacunación materna durante el embarazo (ver Anexo 5).
- iii. Cada dosis de anticuerpo monoclonal administrada, tanto en atención primaria como en hospitales, y del ámbito público y privado, ha de registrarse en el sistema de información (o registro) de vacunaciones/inmunizaciones de las CCAA, siendo recomendable indicar si el menor tiene una condición de riesgo. La información de las CCAA se integrará en el sistema de información del Ministerio de Sanidad. Esto es necesario, además de para garantizar una asistencia clínica adecuada, para poder realizar acciones de captación activa cuando sea necesario, reducir el riesgo de doble administración, y para evaluar el impacto.

En el caso de la vacunación de la embarazada y aunque en el momento actual, y en el contexto de este Programa, no se recomienda, deberá registrarse en el correspondiente sistema de información/registro de las CCAA en caso de vacunación por prescripción médica.
- iv. En el anexo 4 se incluyen las particularidades de posología de nirsevimab, que es el anticuerpo monoclonal disponible en el momento de finalización de este documento.

Otras recomendaciones:

- C. Se reforzará la vigilancia de enfermedad por VRS en población pediátrica, incluyendo la vigilancia basada en la caracterización genética de VRS circulantes, con la finalidad de poder detectar la posible selección de variantes que potencialmente escaparan a la acción de los anticuerpos monoclonales .
- D. Estas recomendaciones se revisarán a medida que vaya surgiendo nueva evidencia sobre la implantación de diferentes estrategias de prevención de la enfermedad grave por VRS. Asimismo, se espera la autorización de nuevas vacunas y de nuevos anticuerpos monoclonales en los próximos meses o años. Asimismo, se valorarán los resultados de la evaluación económica con datos de nuestro país actualmente en marcha.

10. Anexos

10.1 Anexo 1: Otras vacunas ensayadas

Vacuna ResVax

Se dispone de resultados de un ensayo clínico aleatorio, ciego, multicéntrico y controlado con placebo de fase III de esta vacuna desarrollada por Novavax Inc. La vacuna se administró a 2.907 embarazadas entre las semanas 28 y 36 de gestación y con una fecha prevista de parto próxima al comienzo de la temporada de circulación del virus. Los recién nacidos fueron seguidos hasta los 180 días de edad para evaluar desenlaces relacionados con infecciones respiratorias de vías inferiores y hasta los 364 días para evaluar la seguridad. Durante los primeros 90 días de vida el porcentaje de niños con IVRI VRS AM - objetivo primario - fue del 1,5% en vacunados y del 2,4% en el grupo placebo para una eficacia del 39,4% (IC 95%: 5,3-61,2). El porcentaje de niños con el mismo cuadro clínico, pero con hipoxemia grave, fue del 0,5% y del 1%, respectivamente, para el grupo de vacunados y de placebo, con una eficacia del 48,3% (IC 95%: -8,2-75,3), y el de hospitalizaciones del 2,1% y del 3,7% con una eficacia del 44,4% (IC 95%: 19,6-61,5). En los primeros 90 días las tasas de infecciones respiratorias de vías inferiores de cualquier etiología que cursaban con hipoxemia grave fueron de 1,7 y de 3,1 por 100 niños, respectivamente, para una eficacia vacunal del 46,0% (IC 95%: 18,7-64,1)¹⁴⁴.

Esta vacuna no cumplió con el objetivo primario aunque ha mostrado una reducción en el consumo de antibióticos en los lactantes de menos de tres meses de edad nacidos de madres vacunadas¹⁴⁵. La vacuna ha cesado en su desarrollo clínico.

Vacuna RSVPreF3

Esta vacuna contiene un antígeno de glicoproteína F de pre-fusión del VRS-A recombinante y se ha desarrollado por GlaxoSmithKline que publicó en 2023 los resultados de un ensayo clínico fase II, aleatorio, ciego y controlado con placebo, donde se administró una dosis única de 60 o 120 microgramos a finales del segundo trimestre de gestación o en el tercero en 213 mujeres de 18 a 40 años, seguidas tanto a ellas como a los recién nacidos hasta seis meses después del parto¹⁴⁶.

El ensayo clínico fase 3, RSV-MAT009 (GRACE) incluyó 3.557 mujeres embarazadas vacunadas y 1.771 con placebo de 24 países y tenía como objetivo valorar la seguridad y la eficacia de una única dosis de vacuna administrada en mujeres de 18-49 años en el segundo y tercer trimestre del embarazo¹⁴⁷. Respecto a la inmunogenicidad, los títulos de anticuerpos neutralizantes en las madres aumentaron al mes, respecto a los basales, en los grupos de 60 y 120 microgramos en 12,7 y 14,9 frente a VRS-A y en 10,6 y 13,2 frente a VRS-B, respectivamente, con niveles decrecientes hasta los 181 días de vida. En un seguimiento a seis meses de la vacuna RSVPreF3-Mat en lactantes la eficacia frente a enfermedad respiratoria inferior evaluada médicamente fue del 65,5% (IC 95%: 37,5-82,0) y del 69,0% (IC 95%: 33,0-87,6) para la enfermedad grave¹⁴⁷. En la administración concomitante con la vacuna dTpa se observaron interferencias en la respuesta inmune frente a los antígenos de la tosferina, de significado clínico desconocido al no existir para tosferina un umbral seroprotector aceptado de forma unánime¹⁴⁸.

Sin embargo, este ensayo clínico fase 3 fue detenido el 28 de febrero de 2022 después de identificar esta señal de seguridad: un posible incremento de riesgo de nacidos pretérmino (nacidos con menos de 37 semanas completas de gestación) y muertes neonatales.

Se observó un desbalance estadísticamente significativo en el número de partos prematuros 6,81% (IC 95%: 5,99-7,69) en el grupo de vacunadas frente a 4,95% (IC 95%: 3,97-6,07) en el grupo placebo (RR=1,38; IC 95%: 1,08-1,75)¹⁴⁹. En el grupo vacunado hubo más extremadamente prematuros (menos de 28 semanas de gestación) y muy prematuros (≥ 28 y < 32 SG) que en el grupo placebo. La diferencia en la señal de prematuridad se observó más en países de ingresos bajos y medios (RR=1,57; IC 95%: 1,17-2,10) que en países de ingresos altos (RR=1,04; IC 95%: 0,68-1,58) entre los meses de agosto y diciembre. La incidencia global de nacidos pretérmino en el estudio en ambos grupos se mantuvo por debajo de las tasas de nacidos pretérmino para la mayoría de los países participantes. También se detectó un desequilibrio en muerte neonatal del 0,37% (IC 95%: 0,20-0,64) en la rama de vacunadas frente a 0,17% (IC 95%: 0,04-0,50) en la rama placebo. Esto se consideró una señal secundaria dependiente de la señal de prematuridad^{147,149}.

Se analizaron otros factores como el lote de la vacuna, la administración de otras vacunas durante el embarazo o los niveles de diversas citoquinas, pero no se identificó ninguno que explicase el desbalance entre el grupo de vacunadas y el grupo placebo. Hasta la fecha no se ha establecido una relación causal ni un mecanismo biológico plausible^{147,150}. El desarrollo de esta vacuna se encuentra paralizado en embarazadas a raíz de esta señal de seguridad.

10.2 Anexo 2: Vacuna RSVpreF

La vacuna RSVpreF (Abrysvo) se autorizó en la UE el 23 de agosto 2023. A continuación, se incluyen los resultados detallados de eficacia obtenidos en el ensayo clínico fase III pivotal MATISSE (descrito en [apartado 3.2.1](#) del documento):

Tabla 1. Eficacia frente a IVRI AM por VRS entre los días 90 y 360^a

Intervalo de tiempo tras nacimiento	Vacunadas RSVpreF (n=3.495) Nº de casos (%)	Placebo (n=3.480) Nº de casos (%)	Eficacia vacunal ^b
90 días	24 (0,7)	56 (1,6)	57,1 (14,7-79,8)
120 días	35 (1,0)	81 (2,3)	56,8 (31,2-73,5)
150 días	47 (1,3)	99 (2,8)	52,5 (28,7-68,9)
180 días	57 (1,6)	117 (3,4)	51,3 (29,4-66,8)
210 días	70 (2,0)	127 (3,6)	44,9 (17,9-63,5)
240 días	76 (2,2)	133 (3,8)	42,9 (16,1-61,6)
270 días	82 (2,3)	137 (3,9)	40,1 (13,0-59,2)
360 días	92 (2,6)	156 (4,5)	41,0 (16,2-58,9)

Adaptado de Kampmann B et al⁶⁸. IVRI AM: Infecciones vías respiratorias inferiores atendidas médicamente.

^a Para el periodo comprendido entre 181 a 360 días las tasas de enfermedad respiratoria inferior atendidas médicamente fueron similares entre ambos grupos, con 35 y 39 nuevos casos en el grupo RSVpreF y placebo, respectivamente¹⁵¹.

^b El intervalo de confianza a los 90 días es 99,5% y del 97,58% para el resto de los parámetros

Tabla 2. Eficacia frente a IVRI AM por VRS

Intervalo de tiempo tras nacimiento	Vacunadas RSVpreF (n=3.495) Nº de casos (%)	Placebo (n=3.480) Nº de casos (%)	Eficacia vacunal ^a
90 días	6 (0,2%)	39 (0,9)	81,8 (40,6-96,3)
120 días	12 (0,3)	46 (1,3)	73,9 (45,6-88,8)
150 días	16 (0,5)	55 (1,6)	70,9 (44,5-85,9)
180 días	19 (0,5)	62 (1,8)	69,4 (44,3-84,1)

Adaptado de Kampmann B et al⁶⁸. IVRI AM: Infecciones vías respiratorias inferiores atendidas médicamente.

^aEl intervalo de confianza a los 90 días es 99,5% y del 97,58% para el resto de los parámetros

Tabla 3. Eficacia frente a hospitalizaciones por VRS entre los 90 y 360 días

Intervalo de tiempo tras nacimiento	Vacunadas RSVpreF (n=3.495) Nº casos (%)	Placebo (n=3.480) Nº casos (%)	Eficacia vacunal (IC 99,17%)
90 días	10 (0,30)	31 (0,9)	67,7 (15,9-89,5)
120 días	15 (0,4)	37 (1,1)	59,5 (8,3-83,7)
150 días	17 (0,5)	39 (1,1)	56,4 (5,2-81,5)
180 días	19 (0,5)	44 (1,3)	56,8 (10,1-80,7)
360 días	38 (1,1)	57 (1,6)	33,3 (-17,6 a 62,9)

Adaptado de Kampmann B et al.⁶⁸

Tabla 4. Eficacia frente a infección respiratoria, alta o baja, por VRS, en los primeros 6 meses de vida

Intervalo de tiempo tras nacimiento	Vacunadas RSVpreF (n=3.495) Nº casos (%)	Placebo (n=3.480) Nº casos (%)	Eficacia vacunal (IC 95%)
90 días	67 (1,9)	110 (3,2)	39,1 (16,7-55,7)
120 días	98 (2,8)	160 (4,6)	38,7 (20,8-52,9)
150 días	126 (3,6)	209 (6,0)	39,7 (24,4-52,1)
180 días	157 (4,5)	253 (7,3)	37,9 (24,0-49,5)

Adaptado de Kampmann B et al.⁶⁸

Tabla 5. Eficacia frente a infección respiratoria inferior AM de cualquier causa

Intervalo de tiempo tras nacimiento	Vacunadas RSVpreF (n=3.495) Nº casos (%)	Placebo (n=3.480) Nº casos (%)	Eficacia vacunal (IC 99,17%)
90 días	186 (5,3)	200 (5,7)	7,0 (-22,3 a 29,3)
120 días	261 (7,5)	278 (8,0)	6,1 (-18,3 a 25,5)
150 días	331 (9,5)	349 (10,0)	5,2 (-16,5 a 22,8)
180 días	392 (11,2)	402 (11,6)	2,5 (-17,9 a 19,4)
360 días	504 (14,4)	531 (15,3)	5,1 (-12,1 a 19,6)

Adaptado de Kampmann B et al.⁶⁸

Los datos a final de la fase III del ensayo confirman la eficacia de la vacuna RSVpreF en evitar la IVRI AM en los primeros seis meses de vida (Tabla 6).

Tabla 6. IVRI AM grave por VRS, a los 3, 6, 12 y 24 meses tras el nacimiento

Tiempo tras nacimiento	Vacunadas con RSVpreF ^a (n=3.585) Nº casos (%)	Placebo ^a (n=3.563) Nº casos (%)	Eficacia vacunal (IC 95%)
3 meses	6 (0,2)	34 (1,0)	82,4 (57,5-93,9)
6 meses	21 (0,6)	70 (2,0)	70,0 (50,6-82,5)
12 meses	61 (1,7)	102 (2,9)	40,2 (17,1-57,2)
24 meses	75 (2,1)	118 (3,3)	36,4 (14,4-53,1)

Adaptado del abstract de Munjal I et al. presentado en 8th ReSVINET Conference (febrero 2024)¹⁵².

IVRI AM: Infecciones vías respiratorias inferiores atendidas médicamente.

^aVacunadas entre las 24 y 36 semanas

10.3 Anexo 3: Recomendaciones de algunos países de nuestro entorno

En **Francia**, donde en la temporada 2023/2024 ya se ha utilizado nirsevimab, la *Haute Autorité de Santé* (HAS) ha emitido sus recomendaciones de uso de la vacuna frente a VRS en la embarazada para las próximas temporadas recomendando por precaución que se administre entre la 32 y 36 SG entre la fase pre-epidémica y hasta la finalización del periodo epidémico, es decir, entre septiembre y enero. Así, recomienda ambas estrategias, la vacunación materna y la inmunización con anticuerpos monoclonales, siendo estas alternativas y no recomienda su administración conjunta, siendo la decisión individual de la embarazada o los futuros padres una vez informados de las dos opciones. No obstante, si la embarazada no se ha vacunado, en caso de prematuros o cuando existe un intervalo entre vacuna y nacimiento inferior a 14 días, la HAS recomienda la administración de anticuerpos monoclonales. En mujeres inmunodeprimidas y, en ausencia de datos, también recomienda el uso de estos últimos¹⁵³.

Asimismo en **Luxemburgo** donde también se ha utilizado nirsevimab en la temporada 2023-2024, también se recomienda para futuras temporadas la vacunación estacional en embarazadas en las 32-36 SG, siendo ambas estrategias alternativas y sin mostrar preferencia por ninguna¹⁵⁴.

El *Health Council* de **Países Bajos** en febrero 2024 publicó un resumen ejecutivo en relación al uso de anticuerpos monoclonales o la vacunación de la embarazada. El Comité ha elegido la opción de uso de anticuerpos monoclonales en menores de un año al inicio de su primera temporada de VRS, con la preferencia del uso de un único agente, basándose en: a) aunque ambos productos ofrecen buena protección, hay más certidumbre acerca de la seguridad de los anticuerpos, b) con la estrategia de la inmunización pasiva se puede llegar a un mayor número de niños y c) protección del prematuro¹⁵⁵.

En **Canadá**, el *National Advisory Committee on Immunization (NACI)* recomienda el uso de programas de inmunización con nirsevimab al objeto de evitar la enfermedad grave causada por VRS en los menores de 8 meses nacidos o que entren en la temporada de circulación del virus. Es preferible el uso de nirsevimab debido a su mayor eficacia y por una posible mayor duración de la protección. El Comité recomienda que la embarazada, una vez informada por su proveedor de cuidados sanitarios, considere como una decisión individual la inmunización con Abrysvo antes o durante la temporada de VRS para evitar la enfermedad grave por VRS en su hijo/a. Por otra parte, en el momento presente, no recomienda implantar un programa de inmunización con vacuna RSVpreF¹⁵⁶.

En el **Reino Unido**, el JCVI emitió un posicionamiento recomendando ambas estrategias, vacunación materna con la vacuna RSVpreF (Abrysvo) o inmunización pasiva con nirsevimab, sin establecer una preferencia por ninguna de las dos opciones. Pero finalmente el programa nacional que se ha implementado a partir del 1 de septiembre es el de la vacunación en embarazadas a partir de la 28 SG, en cada embarazo y a lo largo del año. Asimismo, a los menores con alto riesgo de enfermedad grave se les ofrecerá también la inmunización con nirsevimab a partir de la semana 40 (principios de octubre) independientemente de si la madre se ha vacunado¹⁵⁷.

En **Alemania**, el STIKO recomienda la administración de nirsevimab a todos los recién nacidos durante la temporada de VRS (de octubre a marzo) y menores de 6 meses al inicio de la temporada de VRS (los nacidos entre abril y septiembre), es decir en su primera temporada de exposición a VRS. El programa empezará en el otoño 2024¹²⁷.

En **Austria** se recomienda ambas estrategias, la inmunización con anticuerpos monoclonales (en nacidos durante la temporada y los nacidos fuera temporada entre 1 abril y 31 de agosto)

y la vacunación en embarazadas (24-36 SG) preferentemente entre septiembre y marzo, siendo estas alternativas y no recomienda su administración conjunta. Ninguna de las dos estrategias están financiadas¹⁵⁸.

En **Bélgica**, el comité asesor de vacunación recomienda ambas estrategias estacional (vacunación en embarazadas entre 28-36 SG o nirservimab en todos los lactantes menores de un año al inicio de su primera temporada de VRS). Estas estrategias son alternativas no recomendado la combinación de ambas y lo deja a criterio del progenitor/profesional sanitario. Si bien, por ahora, solo se financia la administración de nirsevimab¹⁵⁹.

En **Irlanda**¹⁶⁰ y **Finlandia**¹⁶¹ se recomienda la administración de nirsevimab para la temporada 2024-2025.

En **Australia** se recomienda la vacunación en embarazadas entre las 28 y 36 SG a lo largo del año. El anticuerpo monoclonal se recomienda solo en los nacidos cuyas madres no se han vacunado o nacieron menos de 2 semanas tras la vacunación materna, en menores con alto riesgo de enfermedad grave por VRS independiente del estado de vacunación materna y en la 2ª temporada de VRS de este grupo de población. Actualmente en revisión por el National Health and Medical Research Council (NHMRC) para su aprobación por lo que no está todavía financiado por el National Immunisation Program¹⁶².

10.4 Anexo 4: Posología de nirsevimab

Los lactantes en su primera temporada de VRS recibirán una dosis de 50 mg si pesan <5 kg o 100 mg si pesan \geq 5 kg.

La población infantil con condiciones de alto riesgo de enfermedad grave por VRS menores de 24 meses y los prematuros menores de 12 meses en el momento de la administración en su segunda temporada de VRS recibirán diferente dosis de nirsevimab en función de su peso, independientemente de si han recibido nirsevimab en la temporada anterior¹⁶³. La dosis en la segunda temporada será de 200 mg en dos inyecciones intramusculares (2 x 100 mg), administradas en el mismo acto de vacunación siempre que pesen \geq 10 kg. Si pesa <10 kg se administrará una única dosis de 100 mg.

En lactantes sometidos a cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar, se puede administrar una dosis adicional lo antes posible una vez que el lactante esté estable después de la cirugía para asegurar niveles séricos adecuados de nirsevimab. En los primeros 90 días tras recibir la primera dosis de nirsevimab, la dosis adicional debe ser de 50 mg o 100 mg según el peso corporal (200 mg si pesan 10 kg o más). Si han transcurrido más de 90 días después de la primera dosis, la dosis adicional podría ser una dosis única de 50 mg independientemente del peso corporal durante la primera temporada del VRS o de 100 mg durante la segunda temporada del VRS para cubrir el resto de la temporada de VRS.

10.5 Anexo 5: Anticuerpo monoclonal y vacunación materna

Aunque no se recomienda la vacunación en embarazadas, si esta se realizara por prescripción médica deberá registrarse en el sistema de información/registro de vacunaciones de las CCAA.

En menores cuyas madres han recibido la vacuna frente a VRS, la administración está documentada y los progenitores rechazan la inmunización del recién nacido por vacunación materna, se deberían tener en cuenta los siguientes aspectos para considerar la administración de anticuerpo monoclonal:

- a. Cuando hayan transcurrido menos de 15 días entre la administración de la vacuna y el parto.
- b. Madre con inmunodepresión o patologías asociadas a una transferencia reducida de anticuerpos, como en el caso de infección por VIH.
- c. Presencia de condiciones de alto riesgo en recién nacido o lactante (ver condiciones en los subapartados B.1 y B.2 del apartado 9. Recomendaciones).
- d. Lactantes de madres vacunadas que podrían haber perdido anticuerpos maternos, como en el caso de cirugía cardiopulmonar con bypass o con oxigenación por membrana extracorpórea.

Valorar la administración en los nacidos si la administración de la vacuna se ha producido al menos 14 días antes del parto y teniendo en cuenta el mes de nacimiento, la duración de anticuerpos séricos, y el momento del año en el que comienza a circular el virus.

11. Bibliografía

1. European Medicines Agency (EMA). Beyfortus (nirsevimab). 2023 [consultado 11 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus>
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Synagis® (palivizumab). [consultado 16 de octubre de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/199117004/FT_199117004.pdf
3. Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de utilización de nirsevimab para la temporada 2024-2025 en España. [consultado 16 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/sincitial.htm>
4. Conseil supérieur des maladies infectieuses. Recommandations du Conseil supérieur des maladies infectieuses concernant l'immunisation passive contre le RSV par des nouveaux anticorps monoclonaux. Juillet 2023. [consultado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: https://sante.public.lu/dam-assets/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/Infection-a-virus-respiratoire-syncitial-_RSV_/17072023-recommandation-csmi-rsv-immunisation-vf.pdf
5. Public Health Agency of Sweden. Recomendaciones prevención frente VRS para menores de 12 meses (22 September 2023). [consultado 10 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2023/september/barn-i-riskgrupper-kan-rekommenderas-nytt-forebyggande-lakemedel-mot-rs-virus>
6. Haute Autorité de Santé France. Nirsévimab (Beyfortus®) dans la prévention des bronchiolites à virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons (15 Sept 2023). [consultado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3461236/fr/nirsevimab-beyfortus-dans-la-prevention-des-bronchiolites-a-virus-respiratoire-syncytial-vrs-chez-les-nouveau-nes-et-les-nourrissons
7. Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, et al. Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(34):920-5.
8. European Medicines Agency (EMA). Product Information Beyfortus® (nirsevimab). [consultado 15 de octubre de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_es.pdf
9. Grupo de Trabajo Criterios 2011, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2011.
10. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Metodología en SiVIRA, 2023-24. Sistemas y fuentes de información. [consultado 15 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://cne.isciii.es/es/servicios/enfermedades-transmisibles/enfermedades-a-z/gripe-covid-19-y-otros-virus-respiratorios>
11. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Sistema de Vigilancia de Gripe en España (SVGE). [consultado 10 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://vgripe.isciii.es/inicio.do>

12. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Informes de vigilancia centinela de IRAs y de IRAG: Gripe, Covid-19 y otros virus respiratorios (2020-2023). [consultado 17 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://cne.isciii.es/es/servicios/enfermedades-transmisibles/enfermedades-a-z/gripe-covid-19-y-otros-virus-respiratorios>
13. Jiménez-Jorge S, Delgado-Sanz C, de Mateo S, et al. Vigilancia del virus respiratorio sincitial en el marco del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España, 2006-2014. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2016;34(2):117-20.
14. Mazagatos C, Mendioroz J, Rumayor MB, et al. Estimated impact of Nirsevimab on the incidence of Respiratory Syncytial Virus infections requiring hospital admission in children <1 year, weeks 40 to 8, 2024, Spain. *Running Head: Nirsevimab Impact on RSV hospitalisations in Spain. Influenza Other Respir Viruses*. 2024;5(18):e13294.
15. Ministerio de Sanidad, Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 2023. Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024. 2023 [consultado 9 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Nirsevimab.pdf>
16. Curns A, Rha B, Lively J, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Children <5 Years Old: 2016 to 2020. *Pediatrics*. 2024;153(3):e2023062574.
17. Hedberg P, Abdel-Halim L, Valik JK, et al. Outcomes of Pediatric SARS-CoV-2 Omicron Infection vs Influenza and Respiratory Syncytial Virus Infections. *JAMA Pediatr*. 2024;178(2):197-9.
18. Rodríguez-Fernández R, González-Martínez F, Pérez-Moreno J, et al. Clinical Relevance of RSV and SARS-CoV-2 Coinfections in Infants and Young Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2023;42(12):e473-5.
19. Remien KA, Amarin JZ, Horvat CM, et al. Admissions for Bronchiolitis at Children's Hospitals Before and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2023;6(10):e2339884.
20. Nenna R, Pierangeli A, Matera L, et al. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Before and After COVID-19 Pandemic: Has the Immunity Debt Been Paid Off? *Pediatr Infect Dis J*. 2024;43(7):635-9.
21. Cohen R, Ashman M, Taha MK, et al. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now*. 2021;51(5):418-23.
22. Cai W, Köndgen S, Tolksdorf K, et al. Atypical age distribution and high disease severity in children with RSV infections during two irregular epidemic seasons throughout the COVID-19 pandemic, Germany, 2021 to 2023. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2024;29(13):2300465.
23. Cong B, Koç U, Bandeira T, et al. Changes in the global hospitalisation burden of respiratory syncytial virus in young children during the COVID-19 pandemic: a systematic analysis. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(4):361-74.
24. Osei-Yeboah R, Zhu F, Wang X, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospital Admissions by Deprivation Levels Among Children and Adults in Scotland. *J Infect Dis*. 2024;229(Supplement_1):S61-9.

25. Sarna M, Gebremedhin A, Richmond PC, et al. Factors Predicting Secondary Respiratory Morbidity Following Early-Life Respiratory Syncytial Virus Infections: Population-Based Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 2023;10(10):ofad450.
26. Wang X, Li Y, Shi T, et al. Global disease burden of and risk factors for acute lower respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in preterm infants and young children in 2019: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual participant data. *Lancet.* 2024;403(10433):1241-53.
27. Buchan SA, Chung H, To T, et al. Estimating the Incidence of First RSV Hospitalization in Children Born in Ontario, Canada. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2023;12(7):421-30.
28. Vartiainen P, Jukarainen S, Rhedin SA, et al. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection during the first year of life: development and validation of a clinical prediction model. *Lancet Digit Health.* 2023;5(11):e821-30.
29. Halasa N, Zambrano LD, Amarín JZ, et al. Infants Admitted to US Intensive Care Units for RSV Infection During the 2022 Seasonal Peak. *JAMA Netw Open.* 2023;6(8):e2328950.
30. Grupo de Trabajo utilización de nirsevimab frente a infección por virus respiratorio sincitial de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024. Ministerio Sanidad, julio 2023.
31. Graham BS. Vaccine development for respiratory syncytial virus. *Curr Opin Virol.* 2017;23:107-12.
32. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med.* 2020;383(5):415-25.
33. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med.* 2022;386(9):837-46.
34. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm infants. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1533-4.
35. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, et al. Safety of nirsevimab for RSV in infants with heart or lung disease or prematurity. *N Engl J Med.* 2022;386(9):892-4.
36. European Medicines Agency (EMA). Beyfortus® (nirsevimab) - European Public Assessment Report (EPAR). Procedure No. EMEA/H/C/005304/0000. [consultado 30 de marzo de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beyfortus-epar-public-assessment-report_en.pdf
37. Wilkins D, Yuan Y, Chang Y, et al. Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of the natural immune response to RSV infection in infants. *Nat Med.* 2023;29(5):1172-9.
38. Dagan R, Hammitt LL, Seoane Nuñez B, et al. Infants Receiving a Single Dose of Nirsevimab to Prevent RSV Do Not Have Evidence of Enhanced Disease in Their Second RSV Season. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2024;13(2):144-7.
39. Ahani B, Tuffy KM, Aksyuk AA, et al. Molecular and phenotypic characteristics of RSV infections in infants during two nirsevimab randomized clinical trials. *Nat Commun.* 2023;14(1):4347.

40. Domachowske JB, Chang Y, Atanasova V, et al. Safety of Re-dosing Nirsevimab Prior to RSV Season 2 in Children With Heart or Lung Disease. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2023;12(8):477-80.
41. Tuffy K, Ahani B, Domachowske J, et al. Molecular and phenotypic characteristics of respiratory syncytial virus isolates recovered from medically vulnerable children: An exploratory analysis of a phase 2/3 randomized, double-blind, palivizumab-controlled trial of nirsevimab (MEDLEY). *Vaccine.* 2024;42(24):126276.
42. Health Data Hub. Observatoire des polymorphismes RSV dans le contexte de l'introduction d'une prophylaxie par le Nirsevimab - POLYRES. [consultado 20 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.health-data-hub.fr/projets/observatoire-des-polymorphismes-rsv-dans-le-contexte-de-lintroduction-dune-prophylaxie-par>
43. Rameix-Welti M. Characterization of RSV full-length viral genomes after Nirsevimab breakthrough infections in a large national observational real-world study conducted in France. Oral Presentation in 26th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ECSV).2024.
44. Piñana, M. Genomic insights into respiratory syncytial virus during 2022-2024 in Catalonia's SIVIC program: focusing on neutralizing monoclonal antibodies. Poster Presentation in 26th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ECSV). 2024.
45. Evans D, Kunerth H, Mumm E, et al. Genomic epidemiology of human respiratory syncytial virus, Minnesota, USA, July 2023–February 2024. *Emerg Infect Dis.* 2024 Nov. *Emerg Infect Dis.* 2024;30(11):2414-8.
46. Clegg L, Freshwater E, Leach A, et al. Population Pharmacokinetics of Nirsevimab in Preterm and Term Infants. *J Clin Pharmacol.* 2024 Jan 31. *J Clin Pharmacol.* 2024;64(5):555-67.
47. U.S. National Library of Medicine. Evaluate the safety and tolerability, for nirsevimab in immunocompromised children (MUSIC). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04484935. [consultado 7 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04484935>
48. Domachowske JB, Wählby Hamren U, Basavaraju B, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Nirsevimab for the Prevention of RSV Disease in Immunocompromised Children Aged ≤24 Months: Music, an Open Label, Phase 2 Trial. 65th ASH Annual Meeting Abstracts. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):1173.
49. European Medicines Agency (EMA). Ficha Técnica de nirsevimab (Beyfortus). [consultado 15 de octubre de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_es.pdf
50. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, et al. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med.* 2023;389(26):2425-35.
51. U.S. National Library of Medicine. Evaluate the safety and efficacy of nirsevimab in healthy preterm and term infants in China (CHIMES). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05110261. [consultado 10 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05110261>
52. Tang A, Chen Z, Cox KS, et al. A potent broadly neutralizing human RSV antibody targets conserved site IV of the fusion glycoprotein. *Nat Commun.* 2019;10(1):4153.

53. U.S. National Library of Medicine. Efficacy and safety of clesrovimab (MK-1654) in Infants (MK-1654-004). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04767373. [consultado 10 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04767373>
54. Zar H, Simoes E, Madhi S, et al. A phase 2b/3 study to evaluate the efficacy and safety of an investigational respiratory syncytial virus antibody, Clesrovimab, in health preterm and full-term infants. Presented at the IDWeek, October 16-19, Los Angeles. [consultado 22 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://idweek2024.eventscribe.net/SearchByBucket.asp?f=SessionType&bm=Oral%20Abstract&pfp=OralAbstracts>
55. U.S. National Library of Medicine. Clesrovimab (MK-1654) in infants and children at increased risk for severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) disease (MK-1654-007). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04938830. [consultado 10 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04938830>
56. Program for Appropriate Technology in Health (PATH). RSV clinical trial tracker. [consultado 1 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.path.org/our-impact/resources/rsv-and-mab-trial-tracker/>
57. Glezen WP, Taber LH, Frank AL. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1960. 1986;140(6):543-6.
58. Glezen WP, Paredes A, Allison JE. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr*. 1981;98(5):708-15.
59. Koivisto K, Nieminen T, Mejias A, et al. Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Specific Antibodies in Pregnant Women and Subsequent Risk of RSV Hospitalization in Young Infants. *J Infect Dis*. 2022;225(7):1189-96.
60. Atwell JE, Lutz CS, Sparrow EG, et al. Biological factors that may impair transplacental transfer of RSV antibodies: Implications for maternal immunization policy and research priorities for low- and middle-income countries. *Vaccine*. 2022;40(32):4361-70.
61. Chu HY, Steinhoff MC, Magaret A, et al. Respiratory syncytial virus transplacental antibody transfer and kinetics in mother-infant pairs in Bangladesh. *J Infect Dis*. 2014;210(10):1582-9.
62. Chu H et al. Clinical Considerations of RSV in infants from birth through 6 months of age. *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting May 18, 2023*. [consultado 1 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/168257/download>
63. Jones J. Clinical considerations for RSV maternal vaccine and nirsevimab. *ACIP Meeting June 21-23, 2023*. 2023 [consultado 10 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.cdc.gov/acip/meetings/presentation-slides-june-21-23-2023.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2023-06-21-23.html
64. Program for Appropriate Technology in Health (PATH). RSV vaccine and mAb snapshot. [consultado 14 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.path.org/our-impact/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/>
65. European Medicines Agency. Abrysvo. EPAR Product Information. [consultado 3 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo#ema-inpage-item-product-details>

66. Ministerio de Sanidad. Buscador de Información sobre la situación de Financiación de los Medicamentos en el SNS (BIFIMED). Profesionales de la Salud. [consultado 1 de octubre de 2024]. Disponible en:
<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=buscarMedicamentos>
67. Simões EAF, Center KJ, Tita ATN, et al. Prefusion F protein-based respiratory syncytial virus immunization in pregnancy. *N Engl J Med.* 2022;386(17):1615-26.
68. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1451-64.
69. Hong- Nguyen Y. Review of Efficacy and Safety of Respiratory Syncytial Virus Vaccine (ABRYSVO). Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting May 18, 2023. [consultado 1 de abril de 2024]. Disponible en:
<https://www.fda.gov/media/168258/download>
70. Kampmann B, Radley D, Munjal I. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. Reply. *N Engl J Med.* 2023;389(11):1053-5.
71. Simoes E, Madhi S, Kampmann B, et al. Further Characterization of Vaccine Efficacy in Infants From a Phase 3 RCT of a Bivalent Prefusion F RSV Vaccine Administered During Pregnancy. Late Breaker Abstract PO159. [consultado 29 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://online.eccmid.org/media-1014-further-characterisation-of-vaccine-efficacy-in-infants-from-a-phase-3-rct-of-a-bivalent-p>
72. Fleming-Dutra K. Evidence to recommendations Framework Updates Pfizer Maternal RSVpreF Vaccine. ACIP Meeting September 22, 2023. [consultado 15 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.cdc.gov/acip/meetings/presentation-slides-september-22-2023.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2023-09-22.html
73. Peterson JT, Zareba AM, Fitz-Patrick D, et al. Safety and immunogenicity of a respiratory syncytial virus prefusion F vaccine when coadministered with a tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine. *J Infect Dis.* 2022;225(12):2077-86.
74. Falsey AR, Walsh EE, Scott DA, et al. Phase 1/2 randomized study of the immunogenicity, safety, and tolerability of a respiratory syncytial virus prefusion F vaccine in adults with concomitant inactivated influenza vaccine. *J Infect Dis.* 2022;225(12):2056-66.
75. Athan E, Baber J, Quan K, et al. Safety and Immunogenicity of Bivalent RSVpreF Vaccine Coadministered With Seasonal Inactivated Influenza Vaccine in Older Adults. *Clin Infect Dis.* 2024;78(5):1360-8.
76. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Abrysvo. [consultado 16 de octubre de 2024]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231752001/FT_1231752001.html
77. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme for infants and older adults: JCVI full statement, 11 September 2023. [consultado 1 de abril de 2024]. Disponible en:
<https://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-for-infants-and-older-adults-jcvi-full-statement-11-september-2023>

78. European Medicines Agency (EMA). Abrysvo - European Public Assessment Report (EPAR). Procedure No. EMEA/H/C/006027/0000. [consultado 15 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abrysvo-epar-public-assessment-report_en.pdf
79. Food and Drug Administration (FDA). Package Insert – ABRYVVO (STN 125768). [consultado 1 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/171482/download?attachment>
80. Regan AK. Perinatal Outcomes After RSV Vaccination During Pregnancy-Addressing Emerging Concerns. *JAMA Netw Open*. 2024;7(7):e2419229.
81. Son M, Riley LE, Staniczenko AP, et al. Nonadjuvanted Bivalent Respiratory Syncytial Virus Vaccination and Perinatal Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2024;7(7):e2419268.
82. Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Vacunación (CAVEI). Recomendación del CAVEI sobre incorporación de un anticuerpo monoclonal para inmunización pasiva contra el virus respiratorio sincicial en lactantes en el Programa Nacional de Inmunizaciones. *Rev Chil Infectol*. 2023;40(6):657-64.
83. Ministerio de Salud (Chile). Estrategia de Inmunización Nirsevimab en el marco de la Campaña de Invierno 2024. [consultado 17 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/93294-2/>
84. Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, et al. Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus–Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(41):1115-22.
85. Argentina Presidencia. Ministerio de Salud. Boletín oficial Republica Argentina - Resolución 4218/2023. [consultado 12 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/300984/20231218>
86. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H). [consultado 16 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/que-es-el-sistema-espanol-de-farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/>
87. Pérez Martín JJ, Zornoza Moreno M. Implementation of the first respiratory syncytial (RSV) immunization campaign with nirsevimab in an autonomous community in Spain. *Hum Vaccines Immunother*. 2024;20(1):2365804.
88. Coma E, Martínez-Marcos M, Herosilla E, et al. Effectiveness of nirsevimab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus-related outcomes in hospital and primary care settings: a retrospective cohort study in infants in Catalonia (Spain). *Arch Dis Child*. 2024;109(9):736-41.
89. López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Mira-Iglesias A, et al. Nirsevimab Effectiveness Against Severe RSV Infection in the Primary Care Setting. *Pediatrics*. 2024 Oct 4. doi: 10.1542/peds.2024-066393. Epub ahead of print.
90. Perramon-Malavez A, de Rioja VL, Coma E, et al. Introduction of nirsevimab in Catalonia, Spain: description of the incidence of bronchiolitis and respiratory syncytial virus in the 2023/2024 season. *Eur J Pediatr*. 2024;183(12):5181-9.

91. Nuñez O, Olmedo C, Moreno-Perez D. Nirsevimab Effectiveness Against Rsv Hospital Admission in Children Under 1 Year of Age: A Spanish Population-Based Case Control Study (Preprint). [consultado 2 de septiembre de 2024]; Disponible en: <https://ssrn.com/abstract=4925473>
92. López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Mira-Iglesias A, et al. Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024. *Eurosurveillance*. 2024;29(6):2400046.
93. Ezpeleta G, Navascués A, Viguria N, et al. Effectiveness of Nirsevimab Immunoprophylaxis Administered at Birth to Prevent Infant Hospitalisation for Respiratory Syncytial Virus Infection: A Population-Based Cohort Study. *Vaccines*. 2024;12(4):383.
94. Dirección Xeral de Saúde Pública. Resultados de implementación de Nirsevimab. Campaña iniciada en la semana 13. Sesión VRS iniciada en la semana 45-46. [consultado 16 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.nirsegal.es/informe-es/ultimo-informe>
95. Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI, et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. 2024;S1473-3099(24)00215-9.
96. Barbas Del Buey JF, Íñigo Martínez J, Gutiérrez Rodríguez MÁ, et al. The effectiveness of nirsevimab in reducing the burden of disease due to respiratory syncytial virus (RSV) infection over time in the Madrid region (Spain): a prospective population-based cohort study. *Front Public Health*. 2024;12:1441786.
97. Andina Martínez D, Claret Teruel G, Gijón Mediavilla M, et al. Nirsevimab and Acute Bronchiolitis Episodes in Pediatric Emergency Departments. *Pediatrics*. 2024;154(4):e2024066584.
98. Riccò M, Cascio A, Corrado S, et al. Impact of Nirsevimab Immunization on Pediatric Hospitalization Rates: A Systematic Review and Meta-Analysis (2024). *Vaccines*. 2024;12(6):640.
99. Brault A, Pontais I, Enouf V, et al. Estimates of effectiveness and impact of nirsevimab on hospitalisations for RSV bronchiolitis in metropolitan France, 2023-2024 : a modelling study. [consultado 22 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2024/bronchiolite-deux-etudes-francaises-demonstrent-l-efficacite-du-beyfortus-R-dans-la-prevention-des-cas-graves-et-la-reduction-des-hospitalisations>
100. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Direction générale de la Santé. France. Beyfortus (Nirsevimab) : priorisation temporaire des patients à immuniser (DGS-Urgent n° 2023-19, 26/09/2023). [consultado 22 de mayo de 2024]. Disponible en: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_-19_mise_a_disposition_beyfortus.pdf
101. Santé publique France. Bulletin Infections respiratoires aiguës. Édition nationale. Semaine 11 (11 au 17 mars 2024). Saint-Maurice: 19 p. Directrice de publication: Caroline Semaille. Date de publication: 20 mars 2024. [consultado 10 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/613264/4231907?version=1>

102. Assad Z, Romain AS, Aupiais C, et al. Nirsevimab and Hospitalization for RSV Bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2024;391(2):144-54.
103. Paireau J, Durand C, Raimbault S, et al. Nirsevimab Effectiveness Against Cases of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Hospitalised in Paediatric Intensive Care Units in France, September 2023-January 2024. *Influenza Other Respir Viruses*. 2024;18(6):e13311.
104. Levy C, Werner A, Rybak A, et al. Early Impact of Nirsevimab on Ambulatory All-Cause Bronchiolitis: A Prospective Multicentric Surveillance Study in France. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2024;13(7):371-3.
105. Pillet S, Cantais A, Noailly B, et al. Mucosal nirsevimab levels in respiratory syncytial virus breakthrough bronchiolitis. *Lancet Infect Dis*. 2024;S1473-3099(24)00600-5.
106. Fourati S, Reslan A, Bourret J, et al. Genotypic and phenotypic characterisation of respiratory syncytial virus after nirsevimab breakthrough infections: a large, multicentre, observational, real-world study. *Lancet Infect Dis*. 2024;S1473-3099(24):00570-X.
107. Mallah N, Martínón-Torres F. Molecular surveillance in the nirsevimab era: lessons from respiratory syncytial virus breakthrough infections. *Lancet Infect Dis*. 2024;S1473-3099(24)00596-6.
108. Razzaghi H, Garacci E, Kahn K, et al. Maternal Respiratory Syncytial Virus Vaccination and Receipt of Respiratory Syncytial Virus Antibody (Nirsevimab) by Infants Aged <8 Months — United States, April 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2024;73:837-43.
109. Moline HL, Tannis A, Toepfer A, et al. Early Estimate of Nirsevimab Effectiveness for Prevention of Respiratory Syncytial Virus–Associated Hospitalization Among Infants Entering Their First Respiratory Syncytial Virus Season — New Vaccine Surveillance Network, October 2023–February 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2024;73:209-13.
110. Ernst C, Bejko D, Gaasch L, et al. Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalisations during the initial 2023/24 season in Luxembourg. *Eurosurveillance*. 2024;29(4):2400033.
111. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorde. Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe e outros Vírus Respiratórios (Epoca 2022/2023, Semana 22-29 mai a 4 jun). [consultado 14 de octubre de 2024]. Disponible en: https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2023/06/S22_2023.pdf
112. Instituto Nacional de Saúde, Doutor Ricardo Jorge I.P. Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe e outros Vírus Respiratórios. Época 2023/2024. Semana 11 | 11 a 17 mar. [consultado 10 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2024/03/S11_2024.pdf
113. UK Health Security Agency. National influenza and COVID-19 report: week 11 report (up to week 10 2024 data). 14 March 2024. [consultado 10 de abril de 2024]. Disponible en: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/65f2d8adaf6c1a001af65792/Weekly-flu-and-COVID-19-surveillance-report-week-11.pdf>
114. The European Respiratory Virus Surveillance Summary (ERVISS). Overview of respiratory virus epidemiology in the EU/EEA. Weekly overview (week 11, 2024). [consultado 10 de abril de 2024]. Disponible en: <https://erviss.org/>

115. PROMISE. Preparing for RSV Immunisation and Surveillance in Europe. European RSV Surveillance Bulletin Reporting Week 10 (4 - 10 March) 2024. [consultado 10 de abril de 2024]. Disponible en: <https://imi-promise.eu/wp-content/uploads/PROMISE-European-RSV-Surveillance-Bulletin-Week-10-FINAL.pdf>
116. Kenmoe S, Chu H, Dawood F, et al. Burden of Respiratory Syncytial Virus–Associated Acute Respiratory Infections During Pregnancy. *J Infect Dis.* 2024;229(Supplement_1):S51-60.
117. Milucky J, Patel K, Patton ME, et al. Characteristics and Outcomes of Pregnant Women Hospitalized With Laboratory-Confirmed Respiratory Syncytial Virus Before and During the COVID-19 Pandemic. *Open Forum Infect Dis.* 2024;11(3):ofae042.
118. Cox KR, Mandelbaum RS, Brueggmann D, et al. Pregnant patients with respiratory syncytial virus infection: assessment of characteristics and maternal morbidity at delivery. *AJOG Glob Rep.* 2023;4(1):100289.
119. Ministerio de Sanidad. Coberturas de Vacunación. Datos Estadísticos. [consultado 10 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/coberturas/home.htm>
120. Jasset OJ, Lopez Zapana PA, Bahadir Z, et al. Enhanced placental antibody transfer efficiency with longer interval between maternal RSV vaccination and birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2024;S0002-9378(24)01125-6.
121. Brown R, Tiggelaar S, Tsoi B, et al. Cost-Effectiveness of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection in Infants: CADTH Health Technology Review. Ottawa 2023. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; (CADTH Health Technology Review).
122. Hodgson D, Koltai M, Krauer F, et al. Optimal Respiratory Syncytial Virus intervention programmes using Nirsevimab in England and Wales. *Vaccine.* 2022;40(49):7151-7.
123. Getaneh AM, Li X, Mao Z, et al. Cost-effectiveness of monoclonal antibody and maternal immunization against respiratory syncytial virus (RSV) in infants: Evaluation for six European countries. *Vaccine.* 2023;41(9):1623-31.
124. Li X, Bilcke J, Vázquez Fernández L, et al. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus disease prevention strategies: maternal vaccine versus seasonal or year-round monoclonal antibody program in Norwegian children. *J Infect Dis.* 2022;226(Suppl 1):S95-101.
125. Shoukat A, Abdollahi E, Galvani AP, et al. Cost-effectiveness analysis of nirsevimab and maternal RSVpreF vaccine strategies for prevention of Respiratory Syncytial Virus disease among infants in Canada: a simulation study. *Lancet Reg Health - Am.* 2023;28:100629.
126. Yu T, Padula W, Yieh L, et al. Cost-effectiveness of nirsevimab and palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants 29–34 6/7 weeks' gestation in the United States. *Pediatr Neonatol.* 2024;65(2):152-8.
127. Robert Koch Institute (RKI). STIKO: Profilaxis de las enfermedades por VRS con nirsevimab en recién nacidos y lactantes. *Boletín epidemiológico* 26/2024 (27 junio 2024). [consultado 16 de octubre de 2024]. Disponible en: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/PM_2024-06-27.html

128. Krauer F, Guenther F, Treskova-Schwarzbach M, et al. Effectiveness and efficiency of immunisation strategies to prevent RSV among infants and older adults in Germany: a modelling study. *BMC Med.* 2024;22(1):478.
129. Rey-Ares L, Averin A, Zuccarino N, et al. Cost-Effectiveness of Bivalent Respiratory Syncytial Virus Prefusion F (RSVpreF) Vaccine During Pregnancy for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Among Infants in Argentina. *Infect Dis Ther.* 2024;13(11):2363-76.
130. Guiñazu G, Dvorkin J, Mahmud S, et al. Evaluation of the potential impact and cost-effectiveness of respiratory syncytial virus (RSV) prevention strategies for infants in Argentina. *Vaccine.* 2024;42(23):126234.
131. Hodgson D, Wilkins N, van Leeuwen E, et al. Protecting infants against RSV disease: an impact and cost-effectiveness comparison of long-acting monoclonal antibodies and maternal vaccination. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;38:100829.
132. Gérvas J, Starfield B, Heath I. Is clinical prevention better than cure? *Lancet Lond Engl.* 2008;372(9654):1997-9.
133. Comité de Bioética de España. Informe del Comité de Bioética de España sobre la financiación pública del medicamento profilaxis pre-exposición (PrEP) en la prevención del VIH. [consultado 16 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://comitedebioetica.isciii.es/wp-content/uploads/2023/10/Informe_PrEP.pdf
134. Organización de las Naciones Unidas (ONU). Naciones Unidas. Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales 1966. [consultado 17 de junio de 2024]. Disponible en: https://www.ohchr.org/sites/default/files/cescr_SP.pdf
135. Boletín Oficial del Estado. Carta de los derechos fundamentales de la Unión Europea. Diario Oficial de la Unión Europea (2010/C 83/02). [consultado 17 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2010/083/Z00389-00403.pdf>
136. Varo Baena A. Bioética de vacunaciones y salud pública. *Vacunas.* 2020;21(1):57-63.
137. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, March 2024: conclusions and recommendations. *Weekly Epidemiological Record* 99 (22), 285 - 306.
138. MacDonald NE, SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine.* 2015;33(34):4161-4.
139. Lobera Serrano J, Hornsey M, Díaz Catalán C. Los factores que influyen en la reticencia a la vacunación en España. En: *Percepción social de la Ciencia y la Tecnología 2019* . Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología, FECYT; 2019 [consultado 10 de abril de 2024]. p. 13-35. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7270563>
140. Zornoza Moreno M, Pérez Martín J, Moreno M, et al. Parental knowledge on the respiratory syncytial virus before the nirsevimab immunization program: Attitudes toward immunization in an autonomous community of Spain. 31. *2024;20(1):2357439.*
141. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, Dirección General de Salud Pública. Situación de la campaña de inmunización frente a VRS en la Comunidad de Madrid. Temporada 2023-2024. [consultado 10 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/estado_de_situacion_campana_vrs_temporada_23-24.pdf

142. Widdershoven V, Reijs RP, Eskes A, et al. Acceptance of vaccination against pertussis, COVID-19 and influenza during pregnancy: a cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):219.
143. UK Health security Agency. Guidance: Pertussis (whooping cough) vaccination programme for pregnant women: information for healthcare practitioners. Updated 6 September 2021. [consultado 17 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/vaccination-against-pertussis-whooping-cough-for-pregnant-women/pertussis-whooping-cough-vaccination-programme-for-pregnant-women>
144. Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, et al. Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy and effects in infants. *N Engl J Med*. 2020;383(5):426-39.
145. Lewnard JA, Fries LF, Cho I, et al. Prevention of antimicrobial prescribing among infants following maternal vaccination against respiratory syncytial virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(12):e2112410119.
146. Bebia Z, Reyes O, Jeanfreau R, et al. Safety and immunogenicity of an investigational respiratory syncytial virus vaccine (RSVPreF3) in mothers and their infants: a phase 2 randomized trial. *J Infect Dis*. 2023;1;228(3):299-310.
147. Dieussaert I, Hyung Kim J, Luik S, et al. RSV Prefusion F Protein-Based Maternal Vaccine - Preterm Birth and Other Outcomes. *N Engl J Med*. 2024;390(11):1009-21.
148. Hermida N, Ferguson M, Leroux-Roels I, et al. Safety and Immunogenicity of Respiratory Syncytial Virus Prefusion Maternal Vaccine Coadministered With Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine: A Phase 2 Study. *J Infect Dis*. 2023:jiad560. Epub ahead print. 2024;230(2):e353-62.
149. Boytchev H. Maternal RSV vaccine: Further analysis is urged on preterm births. *BMJ*. 2023;381:p1021.
150. European Medicines Agency (EMA). Arexvy - European Public Assessment Report (EPAR). Procedure No. EMEA/H/C/006054/0000. 2023 [consultado 16 de octubre de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/arexvy-epar-public-assessment-report_en.pdf
151. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting May 18, 2023. FDA Briefing Document. Respiratory Syncytial Virus Vaccine. [consultado 1 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-may-18-2023-meeting-announcement#event-materials>
152. Munjal I, Pahud B, Simoes E, et al. Prevention of infant RSV illness with a bivalent RSV prefusion F vaccine administered during pregnancy: efficacy results from a phase 3 global clinical trial. Presented at 8th ResVINET Conference. February 13-16, 2024. [consultado 1 de abril de 2024]. Disponible en: <https://resvinet.org/wp-content/uploads/2024/05/Abstract-Booklet-06May24.pdf>
153. Haute Autorité de Santé France. Recommandation vaccinale contre les infections à VRS chez les femmes enceintes (le 13 juin 2024). [consultado 4 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3505344/fr/recommandation-vaccinale-contre-les-infections-a-vrs-chez-les-femmes-enceintes
154. Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses. La vaccination de la femme enceinte. Mise à jour juin 2024 (Luxembourg 26 juin 2024). [consultado 15 de octubre de 2024].

Disponible en: <https://sante.public.lu/dam-assets/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/covid-19/csmi-recommandation-vaccination-femme-enceinte-mj-2024.pdf>

155. Welzijn en Sport Ministerie van Volksgezondheid. Immunisation against RSV in the first year of life - Advisory report - The Health Council of the Netherlands. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2024 [consultado 1 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2024/02/14/immunisation-against-rsv-in-the-first-year-of-life>
156. Public Health Agency of Canada. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) disease in infants. Disponible en: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-statement-prevention-respiratory-syncytial-virus-disease-infants/naci-statement-2024-05-17.pdf>
157. UK Health Security Agency. Immunisation against infectious disease - Respiratory syncytial virus: the green book, chapter 27a. [consultado 9 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/respiratory-syncytial-virus-the-green-book-chapter-27a>
158. Österreichische Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz. Impfplan Österreich (2024/2025). [consultado 15 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-%C3%96sterreich.html>
159. Superior Health Council (Belgique). Preventive strategies against RSV disease in children (SHC N° 9760, December 2023). [consultado 22 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.hgr-css.be/en/report/9760/prevention-against-rsv-disease-in-children>
160. National Immunisation Advisory Committee (NIAC). Immunisation Guidelines for Ireland. Chapter 18a- Respiratory Syncytial Virus - updated July 2024. [consultado 22 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.rcpi.ie/Healthcare-Leadership/NIAC/Immunisation-Guidelines-for-Ireland>
161. Council for Choices in Health Care in Finland. Recommendation on nirsevimab in the prevention of lower respiratory tract infection caused by RSV. Recommendation adopted at COHERE Finland's meeting on 7 May 2024. [consultado 22 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://palveluvalikoima.fi/documents/1237350/210645968/Summary+Recommendation+on+Nirsevimab+in+the+Prevention+of+RSV.pdf/d3c8d252-cd82-a602-abea-53081398f263/Summary+Recommendation+on+Nirsevimab+in+the+Prevention+of+RSV.pdf?t=1715161760843>
162. Australian Government. Department of Health and Aged Care. Respiratory syncytial virus (RSV) disease, vaccines and recommendations for vaccination from the Australian Immunisation Handbook. [consultado 17 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/respiratory-syncytial-virus-rsv>
163. Public Health Agency of Canada. Respiratory syncytial virus (RSV) vaccines: Canadian Immunization Guide. [consultado 10 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/respiratory-syncytial-virus.html>