

## **RECOMENDACIÓN DEL CAVEI SOBRE INCORPORACIÓN DE VACUNACIÓN CONTRA VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL EN ADULTOS MAYORES Y EMBARAZADAS EN EL PROGRAMA NACIONAL DE INMUNIZACIONES**

El CAVEI responde a la solicitud del Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) del Ministerio de Salud (MINSAL) recibida el 04 de julio de 2023 para evaluar la incorporación de vacunación contra el virus respiratorio sincicial en el PNI. En el presente documento, el CAVEI analiza la evidencia disponible sobre eficacia, seguridad e inmunogenicidad de las vacunas, antecedentes sobre costo efectividad y recomendaciones internacionales.

### **ANTECEDENTES**

El virus respiratorio sincicial (VRS) pertenece al género *Orthopneumovirus* de la familia *Pneumoviridae* (1). Es un virus ARN de hebra simple de polaridad negativa, nucleocápside helicoidal y manto en el cual se insertan dos proteínas virales, G y F. Existen dos subgrupos antigénicos, VRS A y VRS B, y en cada uno de ellos hay distintos genotipos. Su genoma codifica para 11 proteínas, entre ellas la de mayor variabilidad -la proteína G-, y la más conservada -la proteína F-. Ambas generan anticuerpos neutralizantes y participan en el proceso de ingreso del virus a la célula, donde la proteína G es el ligando viral y la proteína F, la responsable de la fusión del manto viral y la membrana celular. La proteína F se activa después de un proceso de proteólisis y conformación de un trímero, denominado estado de prefusión, que cambia a un estado de posfusión tras la interacción con el receptor celular. Las vacunas de reciente aprobación para VRS contienen la subunidad de prefusión de esta proteína (2).

El virus se transmite por contacto directo con secreciones respiratorias de una persona infectada o por el contacto con superficies o fómites contaminados y la inhalación de aerosoles. Es causa frecuente de infección del tracto respiratorio inferior causando bronquiolitis y neumonías, con mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave en los lactantes prematuros, adultos mayores e inmunocomprometidos. No se dispone de tratamiento antiviral específico efectivo para la infección por VRS, por lo que las medidas de soporte basadas en hidratación, oxígeno suplementario, fisioterapia respiratoria y ventilación mecánica constituyen las estrategias de manejo médico del paciente según lo requiera (2).

Durante el tercer trimestre del embarazo se produce transferencia pasiva de anticuerpos contra el VRS a través de la placenta y podrían brindar cierta protección contra la enfermedad por VRS durante aproximadamente 3 a 6 meses después del nacimiento. Sin embargo, los niveles de anticuerpos maternos contra el VRS al nacer pueden variar y disminuir rápidamente después del nacimiento (3).

### **SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA GLOBAL**

Los datos epidemiológicos sobre carga de enfermedad por VRS son limitados y heterogéneos. Además, la carga de enfermedad asociada al VRS podría estar subestimada

porque en la mayoría de los casos atendidos en los servicios de salud no se realiza estudio etiológico de laboratorio (2,4).

En una revisión sistemática de 481 estudios conducida por You Li en el año 2022 se estimaron 33 millones de infecciones agudas por VRS en menores de cinco años, 3,6 millones de hospitalizaciones y 101.400 muertes atribuibles al VRS durante el 2019 en el mundo. En lactantes menores de 6 meses, se estimaron 6,6 millones de episodios agudos y 45.700 fallecidos por infección por VRS. En menores de 5 años, el 2% de todas las causas de muertes a nivel global se atribuye a VRS, siendo esta proporción más alta en lactantes menores de 6 meses (3,6%) (5). En términos de incidencia global anual de infección respiratoria aguda (IRA) por VRS por cada 1.000 niños, Stein y cols. estimaron 4,37 casos (IC 95%, 2,98 - 6,42) en menores de 5 años; 19,19 (IC 95%, 15,04 - 24,48) en menores de 1 año; 20,01 (IC 95%, 9,65 - 41,31) en niños <6 meses y 63,85 (IC 95%, 37,52 - 109,70) en prematuros <1 año. La letalidad global por IRA asociada a VRS por cada 1.000 niños se estimó en 6,21 (IC 95%, 2,64 - 13,73) para menores de 5 años, 6,60 (IC 95%, 1,85 - 16,93) para menores de 1 año y 1,04 (IC 95%, 0,17 - 12,06) en prematuros menores de 1 año (6).

En adultos mayores de 60 años de países de altos ingresos se estimaron 5,2 millones de casos, 470.000 hospitalizaciones y 33.000 muertes hospitalarias por VRS para el año 2019 (7,8). Según la carga de enfermedad en este grupo determinada en estudios anuales y estacionales, se atribuye al VRS el 4,6 a 10,5% de las infecciones respiratorias sintomáticas, con una letalidad de 8,2%. Otros estudios en adultos mayores con condiciones de riesgo definidos como portadores de comorbilidades, deterioro funcional o institucionalizados, determinaron a VRS como el agente etiológico en el 7,0% del total de infecciones respiratorias sintomáticas con una letalidad de 9,8% (4,9).

En un análisis de datos de vigilancia epidemiológica de VRS en 15 países, incluido Chile, recolectados entre enero de 2019 y enero de 2020, se observó que el 8% de los casos de VRS reportados eran adultos de 65 y más años. Este porcentaje fluctuó entre 1% en Chile, Ecuador, Portugal y Sudáfrica y 20% en Portugal. En este estudio se planteó que la enfermedad por VRS en adultos mayores podría estar subreportada por los sistemas de vigilancia, puesto que estimaciones previas señalaban cifras más altas. Por ejemplo, en Estados Unidos los casos de VRS en adultos mayores representarían entre el 19 y el 33% del total de casos ingresados a la vigilancia; el 37% en el Reino Unido, el 25% en Canadá, el 16% en Tailandia, mientras que en Madagascar sería 1%. Este subreporte podría deberse a la presentación clínica atípica de la infección por VRS en adultos mayores y a la baja carga viral que afectaría el rendimiento de las pruebas rápidas de antígenos utilizadas rutinariamente (10).

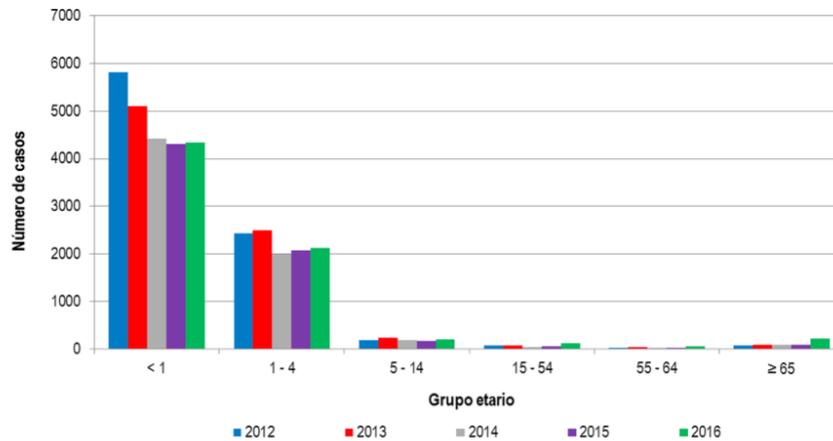
En Chile, en un estudio prospectivo de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en pacientes adultos entre 18 y 92 años (mediana 59 años) realizado en Santiago de Chile el año 2012, Luchsinger y cols., detectaron VRS en el 13,4% de los pacientes con NAC (48 de 356) aplicando pruebas moleculares (RT-PCR) que mostraron un mejor rendimiento diagnóstico respecto a la detección de antígenos por inmunofluorescencia y aislamiento viral (11).

## SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN CHILE

En Chile, según datos de la vigilancia de virus respiratorios del Instituto de Salud Pública de Chile, la circulación del VRS tiene un comportamiento estacional, que habitualmente se inicia a principios de mayo, con máximos históricos observados entre junio y julio. El grupo

más afectado corresponde a los menores de 1 año, seguido del grupo entre 1 y 4 años (Figura 1) (12,13).

Figura 1: Casos confirmados de VRS según grupo etario y año. Chile, período 2012 a 2016



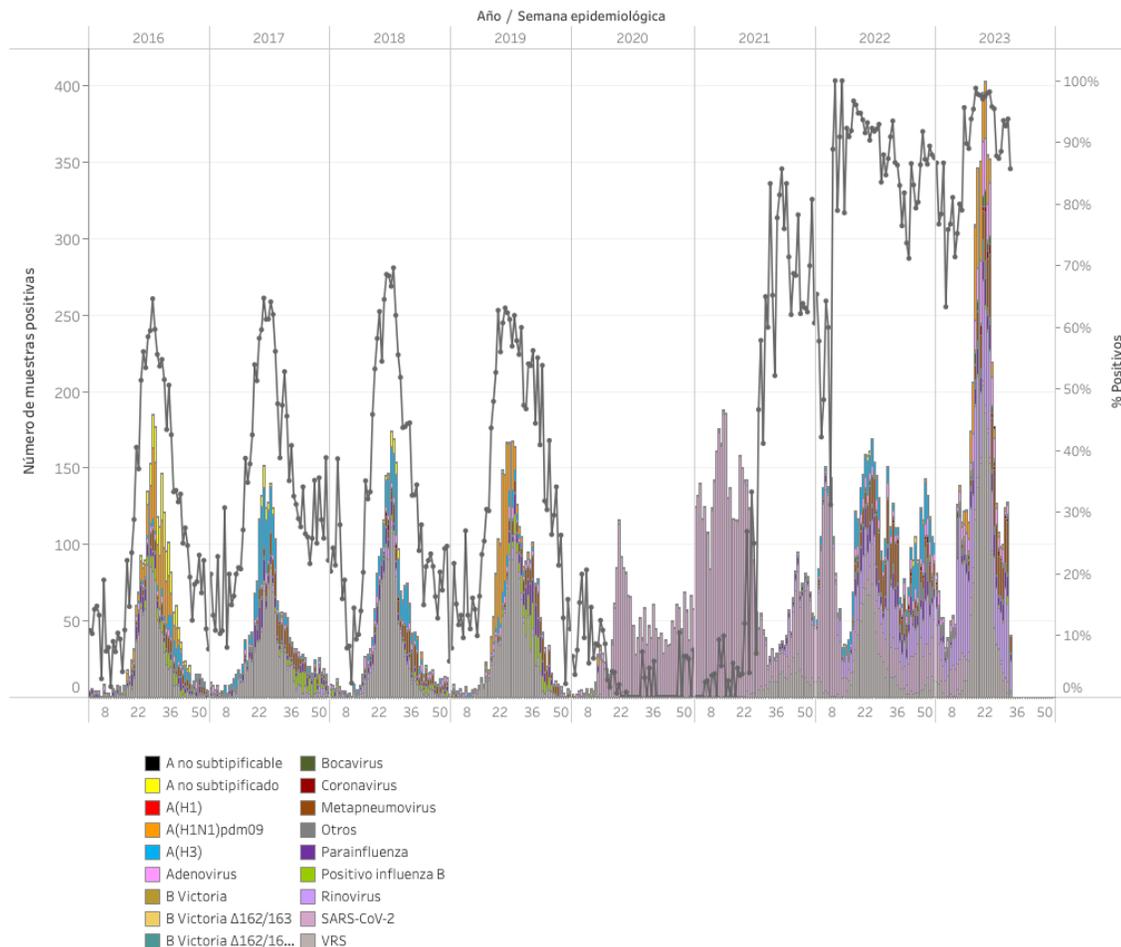
Fuente: Instituto de Salud Pública. Boletín de Vigilancia de laboratorio de Virus Respiratorio Sincicial. Chile 2012 – 2016. <https://www.ispch.cl/sites/default/files/BoletinVRS-09012018B.pdf>

Según datos de la vigilancia de infecciones respiratorias agudas graves (IRAG) del Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud de Chile, previo a la emergencia de la pandemia por COVID-19, VRS causó la mayor proporción acumulada anual de casos positivos a virus respiratorios (Figura 2) (14).

En el año 2016, VRS fue el virus detectado con mayor frecuencia. En menores de 2 años, grupo que constituyó el 48% de los casos de IRAG, VRS se detectó en el 65% de los casos. En este año, el grupo de personas de 60 y más años, representó el 25% del total de IRAG, con detección principalmente de los virus influenza A y B (66%), seguido de VRS (20%). VRS se detectó en el 36,4% de los casos de IRAG de todas las edades ingresados a UCI durante el 2016, y en el 21,5% de los fallecidos (15). El comportamiento de VRS fue similar en magnitud durante los años siguientes 2017- 2019, pero con una disminución de la gravedad, llegando a registrarse 19% de ingreso a UCI y 1% de letalidad asociada a VRS en el año 2019 (16–18). Los años 2020 y 2021 presentaron una drástica disminución de la circulación de VRS asociada a IRAG posiblemente relacionado con las medidas de prevención no farmacológicas instauradas producto de la emergencia de SARS-CoV-2 (cuarentena, uso obligatorio de mascarilla facial, etc.). En el año 2022, la positividad acumulada de VRS subió a 24,6%, seguido por el 23,0% de rinovirus y 22,9% de SARS-CoV-2. Los casos de IRAG asociados a VRS en el año 2022 se presentaron en una magnitud similar a los años previos a la emergencia de SARS-CoV-2, pero con una mayor gravedad, aumentando en 22% los casos que requirieron ingreso a unidades de pacientes críticos con respecto al año 2019. El 22% de los casos de IRAG asociados a VRS en el año 2022 era menor de 2 años, siendo el grupo etario más afectado por este virus, con 36% de positividad a VRS. Los factores de riesgo identificados en este grupo fueron prematuridad (11%), cardiopatía crónica (3%) y bajo peso al nacer (2%). En cuanto a la gravedad, el 30% requirió ingreso a UCI y el 2% falleció. En los casos de IRAG en adultos de 60 años y más, el principal

virus detectado en el año 2022 fue SARS-CoV2 (30%), seguido de virus influenza A (6%) y rinovirus (5%) (19).

Figura 2: Distribución de casos de IRAG según virus respiratorio detectado y semana epidemiológica. Chile, período 2016 a 2023 (SE 32)



Fuente: Visualizador interactivo vigilancia de IRAG. Departamento de Epidemiología – Ministerio de Salud. Disponible en [http://epi.minsal.cl/Vigilancia\\_influenza/#/](http://epi.minsal.cl/Vigilancia_influenza/#/)

En el 2023, la circulación de VRS se adelantó con respecto a los años anteriores, iniciando el alza en torno a la SE N.º 15, con un máximo observado en las SE N.º 21 y 22. En la SE N.º 26, según datos de la vigilancia de virus respiratorios del ISP, se reportaron 11.967 muestras positivas a VRS a nivel nacional, superando en un 28,9% y 38,9% a lo notificado durante todo el año 2022 (n=9.282) y 2019 (n=8.615) y destacando el aumento de los casos en todos los grupos etarios, principalmente en adultos mayores de 65 años (12–14,19). Hasta la SE N.º 35 del año 2023, se han detectado de forma acumulada 1.612 casos de IRAG asociados a VRS de los cuales el 7,2% (n=117) se presentó en mayores de 60 años (20).

## ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN CONTRA VRS

Desde el año 2015, la Organización Mundial de la Salud diseñó una hoja de ruta para apoyar las actividades de desarrollo de vacunas contra el VRS con especial énfasis en la población infantil de países de medianos y bajos ingresos para la prevención de enfermedades y muerte por VRS y en la inmunización materna durante el embarazo que conduzca a la transferencia transplacentaria pasiva de anticuerpos para la prevención de la enfermedad grave por VRS en recién nacidos y lactantes pequeños (7).

Algunos estudios sugieren que las estrategias de prevención contra VRS, como la vacunación, podrían tener impacto positivo en la reducción de otras enfermedades tales como: enfermedad neumocócica invasiva, neumonía alveolar adquirida en la comunidad, infección respiratoria baja, entre otras (21,22).

La U.S. Food and Drugs Administration (FDA) durante el año 2023 aprobó dos vacunas bivalentes: VRSPreF3 adyuvantada y VRSPreF no adyuvantada para la inmunización activa contra la enfermedad de las vías respiratorias inferiores producidas por los subtipos A y B del VRS, el 03 y el 31 de mayo de 2023 respectivamente, indicada para adultos de 60 y más años (23,24). Posteriormente, el 21 de agosto de 2023 la FDA aprobó el uso de VRSPreF no adyuvantada en embarazadas para la prevención del VRS en niños desde su nacimiento hasta los 6 meses de edad (25). Por su parte, la European Medicines Agency (EMA) el 21 de julio de 2023 anunció la autorización de uso comercial en la Unión Europea de VRSPreF no adyuvantada, para la inmunización pasiva de lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad mediante la vacunación de embarazadas y para la inmunización activa de adultos de 60 y más años (26).

En Argentina, el 8 de septiembre de 2023 la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la vacuna bivalente VRSPreF no adyuvantada contra el VRS (27)

En Chile, al momento de la elaboración de este documento, ninguno de estos productos están autorizados por la autoridad regulatoria nacional (ISP).

### ***VRSPreF3 adyuvantada***

Esta vacuna contiene glicoproteína F recombinante del VRS estabilizada en la conformación de prefusión y AS01E como adyuvante que contiene 25 microgramos de extracto de la planta *Quillaja saponaria* Molina, fracción 21 (QS-21) y 25 microgramos de 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) de *Salmonella* Minnesota (28). Su forma farmacéutica corresponde a polvo para suspensión inyectable, con una vía de administración intramuscular, de preferencia en el músculo deltoides (28).

La inmunogenicidad de VRSPreF3 adyuvantada se evaluó en 890 participantes del estudio RSV OA=ADJ-007. Los títulos medios geométricos (GMT) fueron 1,27 (IC 95% 1,12 – 1,44) para anticuerpos anti VRS A y 1,27 (IC 95% 1,08 - 1,49) para anticuerpos anti VRS B, con una persistencia mayor a 12 meses después de la vacunación (29).

No se dispone de datos sobre seguridad y eficacia en niños y no está recomendada para su uso en embarazadas o durante la lactancia (28).

En adultos mayores de 60 años, la eficacia de la vacuna VRSPref3 adyuvantada se evaluó en un ensayo clínico de fase 3 controlado con placebo (NCT04886596) (30). La mediana de edad de los sujetos enrolados fue 69 años: 12.467 recibieron vacuna y 12.499 placebo. Durante la vigilancia activa de enfermedad respiratoria aguda (mediana 6,7 meses), la eficacia de la vacuna fue 82,6% (IC 95 % 57,9 - 94,1) para la enfermedad de las vías respiratorias asociadas a VRS confirmadas con RT-PCR; 94,1% (IC 95 % 62,4 - 99,9) para enfermedad grave de las vías respiratorias inferiores y 71,7 % (IC 95 % 56,2 - 82,3) para infecciones respiratorias agudas por VRS. La eficacia de la vacuna fue similar frente a los subtipos A y B del VRS. La eficacia de la vacuna fue >80% en personas de 60-69 años y de 70-79 años y 94,6% en pacientes con comorbilidades. La eficacia en personas mayores de 80 años no se determinó por el reducido número de casos (30).

En aspectos de seguridad, la reactogenicidad fue mayor entre los vacunados comparado con los receptores de placebo, aunque la mayoría de los eventos adversos reportados no interfirieron en las actividades diarias habituales. En los vacunados, las reacciones en el sitio de administración dentro de los cuatro días desde la inoculación fueron: dolor en el 60,9% (IC 95% 57,5 – 64,1), eritema en 7,5% (IC 95% 5,9 – 9,5) y edema en 5,5% (IC 95% 4,1 – 7,2), mientras que en los receptores de placebo fueron dolor en el 9,3% de los casos (IC 95% 7,4 – 11,4), eritema en 0,8% (IC 95% 0,3 – 1,6) y edema en 0,6% (IC 95% 0,2 – 1,3) (30).

Las reacciones adversas sistémicas también fueron más frecuentes en los vacunados en respecto a quienes recibieron placebo. Entre los vacunados, el 2% presentó fiebre (IC 95% 1,2 – 3,2); el 27,2% cefalea (IC 95% 24,3 – 30,3), el 33,6% fatiga (IC 95% 30,4 – 36,8), el 28,9% mialgia (IC 95% 25,9 – 32,0) y 18,1% artralgia (IC 95% 15,6 – 20,8), mientras que, entre los receptores de placebo, el 0,3% tuvo fiebre (IC 95% 0,1 – 1,0), el 12,7% cefalea (IC 95% 10,5 – 15,0), el 16,1% fatiga (IC 95% 13,7 – 18,7), el 8,2% mialgia (IC 95% 6,5 – 10,2) y el 6,4% artralgia (IC 95% 4,9 – 8,2) (30).

El Comité Asesor en Vacunas y Productos Biológicos Relacionados de Estados Unidos (ACIP, por sus siglas en inglés), el 31 de marzo de 2023 analizó los antecedentes de eficacia y seguridad de la vacuna VRSPref3 adyuvantada (29), revisando resultados preliminares de un estudio de fase 3 (RSV OA=ADJ-006) sobre reacciones adversas dentro de los 30 días desde la vacunación. Se informaron 10 eventos (0,1 %) de fibrilación auricular en los vacunados versus 4 eventos (< 0,1%) entre quienes recibieron placebo, todos los cuales presentaban condiciones médicas predisponentes y factores de riesgo. Ninguno se consideró relacionado con la administración de la vacuna según el equipo de investigación. La FDA se encuentra revisando los antecedentes (29). En esta misma reunión, se analizaron eventos adversos en otro estudio de fase 3 (RSV OA=ADJ-007) que evaluó la co-administración de dos vacunas: VRSPref3 adyuvantada e influenza (FLU-QIV) en 890 receptores de vacunas en mayores de 60 años, entre quienes se presentaron dos casos de encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM) que se consideraron posiblemente relacionados con VRSPref3 adyuvantada o FLU-QIV. Uno de ellos falleció 22 días posterior a la coadministración. Considerando la población total incluida en los estudios RSV OA=ADJ-006 y RSV OA=ADJ-007, se determinó una tasa aproximada de ADEM de 2 por cada 15.000 personas vacunadas (29).

Otro ensayo clínico de fase 3 (RSV OA=ADJ-004) analizado en la reunión de la ACIP, evaluó la seguridad e inmunogenicidad de la revacunación contra VRS en adultos mayores de 60 años, en el cual se reportó un caso de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) en una mujer

de 78 años, nueve días post vacunación que se consideró relacionado con VRSPreF3 adyuvantada y que fue dada de alta 6 meses después de la vacunación (29).

### ***VRSPreF No adyuvantada***

Esta vacuna incluye antígenos recombinantes VRSPreF A y VRSPreF B producidos en líneas celulares de ovario de hámster chino modificadas genéticamente (células CHO). La vacuna contiene 120 mcg de proteínas de prefusión F de VRS estabilizadas (60 mcg de PreF de VRS A y 60 mcg de PreF VRS B) en 0,5 ml. Su forma farmacéutica es un kit que incluye un vial con antígeno liofilizado, una jeringa prellenada con diluyente de agua estéril y un adaptador para ser administrada por vía intramuscular (31).

La eficacia vacunal se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 (RENOIR NCT05035212) (32) en adultos de 60 y más años, donde 17.215 participantes recibieron vacuna y 17.069 recibieron placebo. Se determinó una eficacia de 66,7% (IC 96,66% 28,8 - 85,8) para la reducción de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores asociadas a VRS con al menos dos síntomas (tos, sibilancias, expectoración, dificultad respiratoria o taquipnea); 85,7% (IC 96,66 32,0 - 98,7) para la enfermedad con tres o más signos o síntomas y 62,1% (IC del 95%, 37,1 a 77,9) para la enfermedad respiratoria aguda asociada al VRS (22 participantes vacunados vs 58 enrolados en el grupo placebo) (32). Respecto a la seguridad de la vacuna, las reacciones locales fueron más frecuentes en el grupo de vacunados (12%) comparado con el grupo que recibió placebo (7%), mientras que los eventos sistémicos fueron similares (27% en el grupo vacunado vs 26% en el grupo que recibió placebo) (32).

También se evaluó la eficacia de VRSPreF no adyuvantada a partir de un ensayo clínico de fase 3 (MATISSE NCT04424316) que reclutó a embarazadas de 18 países asignadas al azar 1:1 para recibir vacuna o placebo entre las 24 a 36 semanas de gestación. La vacuna fue efectiva en prevenir la infección grave por VRS hasta 180 días, siendo 81,8% la eficacia a los 90 días (IC 99,5%, 40,6 - 96,3) y 69,4% a los 180 días (IC 97,6%, 44,3 a 84,1). De los 180 a 360 días después del nacimiento, los nuevos casos de VRS fueron similares entre el grupo vacunado y el que recibió placebo (33). Este estudio, además, evaluó la seguridad de la vacuna, cuyos resultados preliminares fueron presentados durante la reunión de la ACIP el 18 de mayo de 2023. No se evidenció un aumento en el riesgo de anomalías congénitas o muertes fetales en quienes recibieron la vacuna, pero se registraron partos prematuros en el 5,6% de las mujeres vacunadas y en 4,7% de las que recibieron placebo. No hubo diferencias significativas en las tasas generales de eventos adversos no solicitados dentro de un mes después de la vacunación (34). La incidencia de eventos adversos notificados dentro del mes después de la vacunación o dentro del primer mes después del parto fueron similares en el grupo de vacunadas (13,8% de las mujeres y 37,1% de los lactantes) y el grupo que recibió placebo (13,1% y 34,5%, respectivamente) (33,34)

En la reunión de la ACIP del 28 de febrero de 2023 se analizaron antecedentes para evaluar la aprobación de la vacuna VRSPreF no adyuvantada; entre ellos, los resultados preliminares sobre eventos adversos graves evaluados en el estudio de fase 3 (C3671013) que estudió la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de esta vacuna. A los 30 días desde la vacunación, 10 participantes que recibieron la vacuna presentaron fibrilación auricular comparado con 4 casos en el grupo que recibió placebo. Ninguno de los casos fue fatal y el grupo investigador

no los consideró relacionados con la vacuna. También se reportó un caso de SGB notificado 7 días después de la vacunación, un caso de síndrome de Miller Fisher notificado 8 días después de la vacunación y una reacción de hipersensibilidad a las 8 horas post vacunación que se resolvió luego de 5 días (31,35).

En el estudio NCT04071158 de fase 2b, aleatorizado multicéntrico controlado por placebo, se evaluó la co-administración de la vacuna VRSPreF no adyuvantada con dTpa (toxoides diftérico reducido, toxoide tetánico y vacuna adsorbida contra la tos ferina acelular) en mujeres sanas no embarazadas de 18 a 49 años de edad. Las reacciones locales y los eventos sistémicos fueron similares entre el grupo vacunado y el que recibió placebo. Se demostró que la respuesta inmune anti VRS A y anti VRS B, anti toxoide diftérico y antitetánico inducidas por VRSPreF no adyuvantada con dTpa no fue inferior con dTpa en comparación con la sola administración de VRSPreF no adyuvantada o de dTpa, respectivamente, pero sí fue menor en la respuesta del componente anti-tos ferina (36).

## ESTUDIOS SOBRE COSTO-EFECTIVIDAD

En los Estados Unidos, Effelterre y cols estudiaron el comportamiento epidemiológico del VRS en todas las edades utilizando un modelo de transmisión compartimental determinístico. Los niveles de infección respiratoria aguda por VRS fueron proyectados a lo largo de diferentes escenarios de historia natural de la enfermedad con y sin vacunación en personas de 60 y más años. Sin la vacunación, se proyectaron entre 17,5 y 22,6 millones de casos sintomáticos de infección aguda por VRS al año en personas de 18 años y más, con 3,6 a 4,8 millones en adultos de 60 años y más. El modelo estimó que la vacunación de adultos de 60 y más años podría prevenir hasta 2 millones de casos, considerando una vacuna con 70% de eficacia contra infección sintomática y 60% de cobertura, y podría prevenir hasta 690 mil casos al año en la población no vacunada suponiendo un impacto de la vacuna del 50% (37).

Treskova y cols., mediante una revisión sistemática de 22 evaluaciones basadas en modelos matemáticos de vacunas contra el VRS, proyectaron una reducción del 27% de las hospitalizaciones asociadas a VRS en lactantes con vacunación materna y una reducción del 50% con vacunación pediátrica. El costo efectividad (CE) de la vacunación materna fue US\$ 1.766 – 5.857 (PPP/2018) por cada año de vida ajustados por discapacidad (AVAD) evitado para los países elegibles para la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización (GAVI). Para Inglaterra, el precio máximo rentable de la vacunación materna se estimó en US\$ 81.5 (PPP/2018). La vacunación pediátrica se asoció con mayores proporciones de CE tanto en entornos de ingresos bajos como altos. La vacunación de los recién nacidos antes de la temporada del VRS fue la más rentable en entornos de ingresos altos y la vacunación en niños de < 5 años tuvo un impacto beneficioso en los ancianos (38).

Grace y cols., en una revisión sistemática de evidencia sobre carga asistencial atribuida a infección por VRS en adultos realizada en el 2015, reportaron que en Estados Unidos la carga nacional de costos directos de las hospitalizaciones por VRS fue \$ 1,3 mil millones para todos los adultos y \$ 1,5 a \$ 4,0 mil millones para adultos de 60 y más años. Los estudios que estimaron los costos incrementales para los casos de VRS versus controles y los costos antes y después de la infección por VRS demostraron mayores costos para los casos de VRS. Las hospitalizaciones representaron la mayoría de los costos totales. La carga económica de las

infecciones por VRS para los sistemas de salud es sustancial a nivel mundial, lo que subraya la necesidad de estrategias preventivas para reducir esta carga (39).

En Chile durante el año 2015 se realizó un estudio prospectivo longitudinal sobre costos directos asociados a la infección por VRS en lactantes menores de un año con y sin factores de riesgos (prematurez, dependencia de oxígeno, displasia broncopulmonar, cardiopatía e inmunodeficiencia) ingresados en un hospital de alta complejidad de Santiago de Chile. Los costos directos se estimaron según los aranceles del Fondo Nacional de Salud (FONASA) y Modalidad Atención Institucional (MAI). Para el grupo de lactantes sin factores de riesgo (n=234), el promedio de días de estadía hospitalaria fue 7,3 días (DS +-5,1 días, mediana 6 días) y para los lactantes con factores de riesgo (n=26) fue 13,6 días (DS +-16,3 días, mediana 7 días). El costo directo de hospitalización por VRS fue en promedio CLP \$ 413.529 (US \$ 632,1) para lactantes sin factores de riesgo y CLP \$ 744.260 (US \$1.137,6) para los lactantes con factores de riesgo. En este estudio se evidenció que en este último grupo existe un mayor costo en exámenes y medicamentos ( $p < 0,03$ ) y un mayor costo por día de estadía hospitalaria ( $p < 0,05$ ) (40).

El Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Medicina Basada en la Evidencia del MINSAL analizó la evidencia de la eficacia a partir de dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III que compararon un grupo que recibió la vacuna VRSPreF no adyuvantada con un grupo que recibió placebo. Corresponde a un estudio interno del MINSAL cuyos resultados fueron presentados en la reunión ordinaria del CAVEI del 28 de junio de 2023. El estudio evaluó dos grupos de interés: adultos de 60 años o más y embarazadas de 24 a 36 semanas de gestación. El análisis mostró que en personas de 60 años y más, para prevenir una muerte se requiere vacunar a 1.000 personas  $\geq 60$  años (diferencia de riesgo de 0 por 1000, (IC 95% de 1 menos a 2 más) certeza moderada) y para prevenir un caso de enfermedad respiratoria aguda asociada a VRS, se requiere vacunar a 35 personas de 60 años o más (diferencia de riesgo de 29 menos por 1000, (IC 95% de 35 menos a 18 menos), certeza moderada). En embarazadas de 24 a 36 semanas de gestación, para prevenir una muerte en niños y niñas, se requiere vacunar a 500 embarazadas (diferencia de riesgo de 2 menos por 1000 (IC 95% 3 menos a 1 más) certeza moderada) y para prevenir una atención médica por enfermedad grave por VRS en niños y niñas, se requiere vacunar a 59 embarazadas (diferencia de riesgo de 17 menos por 1000, (IC 95% 22 a 12 menos), certeza moderada). Se concluyó con una certeza moderada que el uso de la vacuna VRSPreF no adyuvantada para la prevención de la enfermedad producida por VRS en población de 60 y más años, probablemente no tendría impacto significativo en la mortalidad, disminuiría la incidencia de enfermedad respiratoria aguda asociada a VRS y no habrían diferencias importantes sobre eventos adversos graves en comparación con el uso de placebo. En embarazadas de 24 a 36 semanas de gestación se concluyó con certeza moderada que el uso de la vacuna VRSPreF no adyuvantada en comparación con el uso de placebo, probablemente no tendría un efecto importante en la reducción de la mortalidad de niños y niñas hasta 24 meses de seguimiento, pero sí reduciría la incidencia de atención médica en niños y niñas. En relación con eventos adversos, no habrían diferencias en comparación con el uso de placebo (41).

## RECOMENDACIONES INTERNACIONALES

El Comité Conjunto de Vacunación e Inmunización (JCVI por sus siglas en inglés) del Reino Unido, el 22 de junio de 2023, señaló que un programa de inmunización materna activa durante todo el año podría ser una estrategia rentable en una gama de precios potenciales que combinen el costo del producto y su administración. La vacuna a utilizar quedaría sujeta a la autorización de esta para su uso en embarazadas (42). El JCVI además se pronunció respecto de estrategias de vacunación en adultos mayores, aconsejando un programa de vacunación dirigido a personas mayores de 75 años, iniciando con una oferta inicial que cubra varias cohortes de edad y posteriormente un programa rutinario para quienes cumplan 75 años. Los productos revisados se consideraron igualmente adecuados para un programa de inmunización por lo que no hay preferencias entre ellos y, por lo tanto, podrían utilizarse de acuerdo a la licencia disponible (42).

En Estados Unidos, la ACIP recomendó que los adultos de 60 y más años puedan recibir una dosis única de vacuna contra VRS, basado en la toma de decisiones clínicas compartidas. La recomendación no está dirigida a toda la población ni a un grupo de edad ni con algún riesgo identificable. La decisión debe basarse en una decisión entre el equipo de salud y el paciente según un análisis de riesgo particular (43). El 22 de septiembre del presente año, ACIP recomendó la administración estacional de la vacuna en embarazadas entre 32 y 36 semanas de gestación, para la prevención de infección respiratoria aguda baja asociada a VRS en niños (44).

## RECOMENDACIÓN DEL CAVEI SOBRE VACUNACIÓN CONTRA VRS EN ADULTOS MAYORES Y EMBARAZADAS

Considerando que:

- a. El VRS es una de las principales causas de morbi-mortalidad por enfermedades respiratorias en población en todo el mundo, en particular en población pediátrica de alto riesgo. En los adultos mayores de 60 años, la infección por VRS produce morbilidad y mortalidad asociada, la que probablemente está subvalorada por los sistemas de vigilancia. Este grupo representa, después de la población pediátrica de alto riesgo, un importante aporte a la carga de enfermedad por VRS.
- b. La circulación de VRS en Chile, al levantar las medidas de control no farmacológicas para el manejo de la pandemia por COVID 19, retomó su relevancia epidemiológica como uno de los principales agentes causales de IRAG y hospitalizaciones en niños y adultos mayores, provocando una sobrecarga del sistema de salud por consultas en servicios de urgencia y hospitalización (básica y UCIP).
- c. Un estudio de costos directos asociados a infección por VRS en menores de 1 año realizado en Chile muestra la importancia de la carga económica de la enfermedad por VRS, en especial en lactantes con y sin factores de riesgo.
- d. Actualmente no se dispone de un tratamiento antiviral específico efectivo para la infección por VRS y para la inmunoprofilaxis en Chile, se utiliza el anticuerpo monoclonal palivizumab que es de alto costo, requiere de múltiples dosis debido a su corta vida media y se utiliza sólo en población pediátrica de alto riesgo.
- e. En el año 2023 agencias regulatorias de Estados Unidos y Reino Unido aprobaron dos vacunas contra el VRS para adultos de 60 y más años, una de las cuales se puede utilizar durante el embarazo, que han mostrado buenos resultados de eficacia para la prevención de infecciones respiratorias bajas en este grupo y la protección indirecta de los lactantes hasta los 6 meses por traspaso de anticuerpos transplacentarios.
- f. Durante los estudios de seguridad se reportaron eventos no deseados graves, en particular enfermedades neurológicas inmunomediadas y arritmias cardíacas en adultos vacunados, que se encuentran en evaluación, al igual que un aumento en los partos prematuros en embarazadas vacunadas comparadas con quienes recibieron placebo en países de ingresos medio-alto.
- g. La vacuna VRSPreF no adyuvantada no debe ser coadministrada en embarazadas con vacuna dTpa por afectar la respuesta inmunitaria al componente *pertussis*.
- h. Al momento de esta recomendación, las vacunas VRSPreF3 adyuvantada y VRSPreF no adyuvantada no cuentan con registro sanitario por el Instituto de Salud Pública de Chile.

## **En razón de lo expuesto el CAVEI recomienda:**

- i. Considerar la vacunación contra VRS en adultos mayores de 60 años solo para aquellos con alto riesgo de enfermedad grave por VRS. La decisión de vacunar debe contemplar la evaluación caso a caso por parte del equipo médico donde el riesgo de enfermedad grave por VRS supere el riesgo de eventos adversos por vacuna. No se recomienda la incorporación de vacunación programática en este grupo.
- ii. En embarazadas, no se recomienda la incorporación de la vacunación programática contra VRS. La interferencia de esta vacuna con los anticuerpos contra *pertussis* de la vacuna dTpa puede generar problemas de adherencia y coberturas en este grupo. Además, se requiere evidencia adicional sobre seguridad de su aplicación. La protección de la infección contra VRS a los lactantes menores, por ahora, debe considerar la aplicación de otras estrategias, como el uso de anticuerpos monoclonales de vida media prolongada y su factibilidad de aplicación, además de un análisis costo efectivo amplio que considere costos directos e indirectos.
- iii. Fortalecer el programa de farmacovigilancia de eventos adversos, reforzando particularmente los eventos neurológicos inmunomediados y cardiológicos.
- iv. Continuar y reforzar la vigilancia epidemiológica de VRS en todos los grupos etarios, intensificando la identificación de casos en mayores de 60 años.
- v. La recomendación de uso de vacunas contra el VRS debe estar supeditada a la obtención del registro sanitario que otorga el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP).

*Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización,*

*CAVEI, 14 de noviembre de 2023*

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Afonso CL, Amarasinghe GK, Bányai K, Bào Y, Basler CF, Bavari S, et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2016. *Arch Virol* [Internet]. 2016;161(8):2351–60. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-016-2880-1>
2. Kaler J, Hussain A, Patel K, Hernandez T, Ray S. Respiratory Syncytial Virus: A Comprehensive Review of Transmission, Pathophysiology, and Manifestation. *Cureus* [Internet]. 2023;15(3). Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/138103-respiratory-syncytial-virus-a-comprehensive-review-of-transmission-pathophysiology-and-manifestation#!/>
3. Wilkins D, Yuan Y, Chang Y, Aksyuk AA, Núñez BS, Wählby-Hamrén U, et al. Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of the natural immune response to RSV infection in infants. *Nat Med*. 1 de mayo de 2023;29(5):1172–9.
4. Pebody R, Moyes J, Hirve S, Campbell H, Jackson S, Moen A, et al. Approaches to use the WHO respiratory syncytial virus surveillance platform to estimate disease burden. *Influenza Other Respi Viruses*. 2020;14(6):615–21.
5. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10340):2047–64.
6. Stein RT, Bont LJ, Zar H, Polack FP, Park C, Claxton A, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2017;52(4):556–69. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27740723/>
7. World Health Organization(WHO). RSV Vaccine Research and Development Technology ROADMAP. 2017;12. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-IVB-17.12>
8. Savic M, Penders Y, Shi T, Branche A, Pirçon JY. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respi Viruses*. 2023;17(1):1–10.
9. Nguyen-Van-tam JS, O’leary M, Martin ET, Heijnen E, Callendret B, Fleischhackl R, et al. Burden of respiratory syncytial virus infection in older and high-risk adults: a systematic review and meta-analysis of the evidence from developed countries. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2022;31(166):1–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0105-2022>
10. Staadegaard L, Caini S, Wangchuk S, Thapa B, De Almeida WAF, De Carvalho FC, et al. The Global Epidemiology of RSV in Community and Hospitalized Care: Findings from 15 Countries. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(7).
11. Luchsinger V, Piedra PA, Ruiz M, Zunino E, Martínez MA, MacHado C, et al. Role of neutralizing antibodies in adults with community-acquired pneumonia by

- respiratory syncytial virus. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):905–12.
12. Instituto de Salud Pública. Circulación Virus Respiratorios ISP [Internet]. 2023 [citado 14 de junio de 2023]. Disponible en: <https://vigilancia.ispch.gob.cl/app/respiratorios>
  13. Instituto de Salud Pública Ministerio de Salud. Vigilancia de laboratorio de Virus Respiratorio Sincicial. Chile 2012 - 2016. 2017;7(9):1–11. Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/BoletinVRS-09012018B.pdf>
  14. Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Epidemiología. Visualización interactiva de Influenza [Internet]. 2023 [citado 14 de junio de 2023]. Disponible en: [http://epi.minsal.cl/Vigilancia\\_influenza/#/](http://epi.minsal.cl/Vigilancia_influenza/#/)
  15. Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Epidemiología. Informe de Situación de Influenza Chile 2016, SE 1-50 [Internet]. Santiago de Chile; 2016. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/influenza-materiales-relacionados/>
  16. Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Epidemiología. Situación de Influenza y Virus Respiratorios Informe 2017 (SE 1-52). Santiago de Chile; 2017.
  17. Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Epidemiología. Situación de Influenza y Virus Respiratorios Informe 2018 (SE 1-52) [Internet]. Santiago de Chile; 2018. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/influenza-materiales-relacionados/>
  18. Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Epidemiología. Situación de Influenza y Virus Respiratorios Informe 2019 (SE 1-50) [Internet]. Santiago de Chile; 2019. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/influenza-materiales-relacionados/>
  19. Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Epidemiología. Informe anual de influenza. 2022; Disponible en: [http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/02/informe\\_anual\\_de\\_influenza\\_2022\\_SE\\_52.pdf](http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/02/informe_anual_de_influenza_2022_SE_52.pdf)
  20. Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Epidemiología. Informe epidemiológico N° 35 Vigilancia centinela ETI e IRAG Influenza y otros virus respiratorios Chile [Internet]. Santiago de Chile; 2023. Disponible en: [http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/09/EPIDEMIOLOGICO\\_N\\_35\\_VIGILANCIA\\_CENTINELA\\_IRAG-EN\\_CONTEXTO\\_DE\\_SARS.pdf](http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/09/EPIDEMIOLOGICO_N_35_VIGILANCIA_CENTINELA_IRAG-EN_CONTEXTO_DE_SARS.pdf)
  21. Rybak A, Levy C, Angoulvant F, Auvrignon A, Gembara P, Danis K, et al. Association of Nonpharmaceutical Interventions during the COVID-19 Pandemic with Invasive Pneumococcal Disease, Pneumococcal Carriage, and Respiratory Viral Infections among Children in France. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022;E2218959. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2793638>
  22. Dagan R, van der Beek BA, Ben-Shimol S, Greenberg D, Shemer-Avni Y, Weinberger DM, et al. The COVID-19 pandemic as an opportunity for unravelling the causative association between respiratory viruses and pneumococcus-associated disease in young children: a prospective study. *eBioMedicine* [Internet]. 2023;90:104493. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104493>

23. U.S. Food and Drugs Administration. Arexvy FDA BLA APPROVAL May 23, 2023 [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/167806/download?attachment>
24. U.S. Food and Drugs Administration. Abrysvo Biologics License Application (BLA) APPROVAL [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/168890/download?attachment>
25. U.S. Food and Drugs Administration. FDA Approves First Vaccine for Pregnant Individuals to Prevent RSV in Infants [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-vaccine-pregnant-individuals-prevent-rsv-infants>
26. European Medicines Agency. First RSV vaccine to protect infants up to 6 months of age and older adults [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-rsv-vaccine-protect-infants-6-months-age-older-adults>
27. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. Disposición DI-2023-7397-APN-ANMAT#MS [Internet]. Buenos Aires, Argentina; 2023. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/di-2023-7397-apn-anmatms.pdf>
28. European Medicines Agency. Anexo 1: Ficha técnica o resumen de las características del producto Arexvy. 2023;1–33.
29. Geagan N. FDA Review of Efficacy and Safety of AREXVY (RSVpreF3-AS01E) Biologics Licensing Application [Internet]. 2023 p. 1–53. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/165649/download>
30. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee D-G, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023;388(7):595–608.
31. U.S. Food and Drugs Administration. Highlights of prescribing information Abrysvo. 2023;1–20. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/168889/download>
32. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1465–77.
33. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med* [Internet]. 5 de abril de 2023;388(16):1451–64. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216480>
34. Gruber B, Simões EAF, Munjal I, Wilkins J. Bivalent RSV Prefusion F Vaccine for Maternal Immunization to Protect Infants [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/168255/download>
35. Nadine Peart. FDA Review of Efficacy and Safety of ABRYSVO ( RSVpreF ) Biologics Licensing Application. 2023.
36. Peterson JT, Zareba AM, Fitz-Patrick D, Essink BJ, Scott DA, Swanson KA, 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* [Internet]. 2022;225(12):2077–86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34637519/>
37. Effelterre T Van, Hens N, White LJ, Gravenstein S, Bastian AR, Buyukkaramikli N, et al. Modeling Respiratory Syncytial Virus Adult Vaccination in the United States With a Dynamic Transmission Model. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2023; Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciad161>
  38. Treskova M, Pozo-Martin F, Scholz S, Schönfeld V, Wichmann O, Harder T. Assessment of the Effects of Active Immunisation against Respiratory Syncytial Virus (RSV) using Decision-Analytic Models: A Systematic Review with a Focus on Vaccination Strategies, Modelling Methods and Input Data. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2021;39(3):287–315. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00991-7>
  39. Grace M, Colosia A, Wolowacz S, Panozzo C, Ghaswalla P. Economic burden of respiratory syncytial virus infection in adults: a systematic literature review. *J Med Econ* [Internet]. 2023;26(1):742–59. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/13696998.2023.2213125>
  40. Juan ZT, Jorge VZ, Luis DM. Direct costs of low respiratory infection due to RSV in children under one year. *Rev Chil Pediatr*. 2018;89(4):462–70.
  41. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia - Ministerio de Salud de Chile. Vacuna RSVPreF ( Abrysvo ® ) para la prevención de enfermedad respiratoria causada por el virus respiratorio sincicial en personas mayores y embarazadas. 2023;
  42. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme: JCVI advice, 7 June 2023 [Internet]. 2023 [citado 18 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023>
  43. Melgar M, Britton A, Roper LE et al. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Older Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2023;72:793–801. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7229a4.htm>
  44. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). ACIP Recommendations [Internet]. 2023 [citado 25 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recommendations.html>