



## REVISIÓN

# SITUACIÓN ACTUAL DE LA VACUNACIÓN FRENTE AL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL EN EL ADULTO

## Current Situation of Vaccination Against Respiratory Syncytial Virus in Adults

*Autores: Alcaraz Barcelona M<sup>1</sup>, García Castillo S<sup>1</sup>, Sánchez Martínez CM<sup>2</sup>, Garrido Sólvez M<sup>1</sup>, Golfe Bonmatí A<sup>1</sup>, Cruz Ruiz J<sup>1</sup>*

1. *Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.*
2. *Gerencia de Atención Integrada de Albacete, Centro de Salud zona VIII.*

### Resumen:

El virus respiratorio sincital (VRS) es un virus de ARN monocatenario causante de infecciones respiratorias. Se trata del agente etiológico más frecuentemente identificado en las bronquiolitis respiratorias en la infancia y la principal causa de hospitalización en este grupo de edad. Desde la temporada 2022, se ha descrito un aumento en la circulación de este virus, siendo causa frecuente de infecciones respiratorias graves también en la población adulta, principalmente en mayores de 60 años y cuando existe inmunodepresión o enfermedades cardiorrespiratorias crónicas. En la actualidad tres vacunas frente a VRS han demostrado efectividad y seguridad en adultos mayores. Las vacunas desarrolladas utilizan como elemento antigénico la glicoproteína F, encargada de la fusión del virus con las células del epitelio respiratorio y que se mantiene conservada en los distintos subtipos de VRS. Las vacunas comercializadas y en fase de aprobación han demostrado eficacia en la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio por VRS en adultos mayores de 60 años, siendo mayor el efecto en las formas más graves de la enfermedad.

**Palabras clave:** vacuna, virus respiratorio sincital, enfermedad del tracto respiratorio inferior.

### Resume:

Respiratory syncytial virus (RSV) is a single-stranded RNA virus that causes respiratory infections. It is the most frequently identified etiologic agent of respiratory bronchiolitis in childhood and the main cause of hospitalization in this age group. Since the 2022 season, an increase in the circulation of this virus has been described, being a frequent cause of severe respiratory infections also in the adult population, mainly in those over 60 years of age and when immunosuppression or chronic cardiorespiratory diseases are present. At present, three vaccines against RSV have demonstrated effectiveness and safety in older adults. The vaccines developed use glycoprotein F as an antigenic element, which is responsible for the fusion of the virus with the respiratory epithelium cells and which is conserved in the different subtypes of RSV. The vaccines marketed and in the approval phase have shown efficacy in the prevention of RSV respiratory tract disease in adults older than 60 years, with a greater effect in the most severe forms of the disease.

**Keywords:** vaccine, respiratory syncytial virus, lower respiratory tract disease.

## Introducción:

El virus respiratorio sincital (VRS) es un virus de ARN monocatenario que pertenece al género Orthopneumovirus, familia Pneumoviridae.<sup>1</sup> Fue descrito por primera vez en humanos en el año 1957, asociado a bronquiolitis respiratoria y bronconeumonía en niños.<sup>2,3</sup> Se trata de un virus estacional que en Europa provoca picos de enfermedad entre los meses de octubre y abril, con una incidencia máxima en el mes de diciembre. De forma similar a lo que ocurre con otros virus respiratorios, las infecciones por VRS tienden a aumentar en climas fríos y tras las precipitaciones.<sup>4</sup> La infección por VRS es una causa importante de morbilidad en edad pediátrica, siendo la etiología más frecuente de infección respiratoria aguda en la infancia y la primera causa de hospitalización en este grupo de edad.<sup>5</sup> En adultos, la mayor carga de enfermedad por VRS se atribuye a la población por encima de 60 años y a la presencia de inmunodepresión y enfermedades crónicas respiratorias y cardíacas.<sup>6</sup>

Desde la temporada 2022 se ha descrito un aumento en la circulación de este virus en Europa, con un incremento de su transmisión en todos los grupos de edad y del número de infecciones respiratorias graves y que requieren hospitalización.<sup>7</sup> En España, la vigilancia del VRS se lleva a cabo por el Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda del Instituto de Salud Carlos III (IS-CIII). En el informe publicado, que incluye los datos relativos a la temporada 2021-2022, se observa una epidemia de VRS en su periodo habitual, con un pico de actividad en diciembre de 2021 y el consecuente aumento de la carga hospitalaria atribuible.<sup>8</sup>

Con respecto a su estructura molecular, se trata de un virus con envoltura que se compone de una única cadena de ARN negativo y que contiene 15.200 nucleótidos que codifican 11 proteínas. En la envoltura del virus se encuentran las proteínas de matriz (M), la pequeña proteína hidrofóbica (SH, *small hydrophobic*) y las glicoproteínas de fusión (F) y de unión (G). Las glicoproteínas F y G se relacionan directamente con el desarrollo de enfermedad

respiratoria. Las células epiteliales de la vía respiratoria y las células alveolares de tipo I son las principales dianas del virus. La proteína G de superficie actúa como punto de unión a la célula epitelial mientras que a través de la proteína F se produce la entrada a la célula, mediante la fusión con su membrana citoplasmática. Esta proteína permite además la fusión de las distintas células infectadas por medio de la formación de sincitios. El virus también provoca alteraciones de las proteínas reguladoras del ciclo celular, lo cual favorece la replicación viral y contribuye a su patogenicidad y desarrollo de formas más graves de enfermedad. Además de su relación con la infectividad, las glicoproteínas de membrana actúan como antígenos induciendo la formación de anticuerpos neutralizantes en el huésped infectado.<sup>9</sup>

Las cepas del VRS se clasifican en dos subgrupos, denominados A y B, cuya heterogeneidad antigénica se encuentra principalmente en la proteína G, mientras que la proteína F se mantiene altamente conservada entre ambos subgrupos. En el caso de la proteína G, se han identificado epítomos preservados entre las distintas cepas, así como otros específicos de grupo y de especie. Sin embargo, las similitudes en la estructura de la proteína F determinan la aparición de anticuerpos cruzados inducidos por F y explica que la mayoría de los anticuerpos frente a esta proteína presenten actividad neutralizante contra ambos grupos, VRS-A y VRS-B.<sup>1,10</sup>

La proteína F está presente en dos formas en la superficie del virión, una estructura metaestable llamada pre-fusión (pre-F), que cambia de forma tras su hidrólisis a otra estructura estable post-fusión (post-F). Se han identificado sitios antigénicos en ambas conformaciones. Sin embargo, es en la forma pre-F en la que se ha descrito el epítomo específico con mayor poder antigénico, denominado sitio cero ( $\Phi$ ), capaz de inducir de forma más potente la producción de anticuerpos neutralizantes.<sup>10,11,12</sup>

En la actualidad, las vacunas desarrolladas frente al VRS utilizan como elemento antigénico la glicoproteína F en su forma pre-F, ya que presenta una mayor respuesta inmune que la forma post-fusión.<sup>13</sup>

Los datos epidemiológicos de los que disponemos posicionan a los niños y a los mayores de 65 años como principal población diana sobre las que incidir desde el punto de vista de la vacunación frente al VRS, debido al impacto sociosanitario y económico de la infección en estos grupos.<sup>5,6</sup>

En el caso de los lactantes menores de 6 meses, la inmadurez natural del sistema inmune implica una baja respuesta a la administración de antígenos exógenos por lo que la utilización de anticuerpos monoclonales sigue siendo la estrategia empleada en el momento actual. Sin embargo, la inmunización transplacentaria activa comienza a partir de la semana 28 de gestación y se mantiene a posteriori de forma pasiva durante la lactancia materna.<sup>14</sup> Los estudios realizados sobre el grupo de mujeres gestantes que recibieron vacunación frente al VRS en el último trimestre evidenciaron una disminución de la tasa de infección respiratoria grave superior al 75%, según las series, en los 180 primeros días de vida del lactante.<sup>15</sup> Es por ello que en agosto de 2023 la Administración de

Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (*FDA*) aprobó la utilización de una vacuna recombinante, no adyuvada, bivalente y que utiliza la glicoproteína F del VRS en su forma pre-F como antígeno vacunal como método de protección pasiva del lactante a través de la mujer embarazada. Posteriormente, se sumaría a esta aprobación la Agencia Europea de Medicamentos (*EMA*).

En el caso de los adultos mayores, el proceso de inmunosenescencia y la presencia de comorbilidades predisponen al desarrollo de infecciones respiratorias, incluidas el VRS. Además, la incidencia de hospitalización asociada a VRS aumenta significativamente con la edad y en adultos por encima de 50 años con enfermedades de base como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (tasa de incidencia, *TI*, 3,5–13,4), asma (*TI* 2,3–3,6), enfermedad coronaria (*TI* 3,7–6,5), insuficiencia cardíaca (*TI* 4,0–7,6) y diabetes mellitus (*TI* 2,4–6,4).<sup>16</sup> La menor producción de linfocitos T específicos de memoria así como la disminución en la respuesta de estos dificulta no solo que los adultos mayores generen inmunidad frente a la infección por VRS, sino también que alcancen niveles elevados de protección tras la vacunación.<sup>17,18</sup>

A pesar de no disponer por el momento de recomendaciones gubernamentales específicas, son varias las asociaciones científicas que ya se posicionan a favor de la inmunización frente al VRS en adultos mayores y pacientes de riesgo. Desde el punto de vista de protección individual, cualquier persona a partir de 60 años pueden beneficiarse de la vacunación. Desde el punto de vista de Salud Pública, sería razonable y aconsejable la vacunación frente al VRS en, al menos, adultos de más de 60 años pertenecientes a los grupos de riesgo identificados. Dentro de estos factores de riesgo se incluyen enfermedades respiratorias y cardiovasculares crónicas, inmunodepresión (incluyendo receptores de trasplante de órgano sólido y VIH), enfermedad renal crónica, hepatopatías crónicas y residentes en centros sociosanitarios o con cuidados de enfermería domiciliarios.

En la actualidad tres vacunas frente a VRS han demostrado en estudios pivotaes efectividad y seguridad en adultos mayores. Dos de ellas, *Abrysvo*® y *Arexvy*® ya han recibido la aprobación de la *EMA* y se encuentran comercializadas en nuestro país. Las características y resultados de dichos estudios se presentan a continuación.

#### **VACUNA VRS PreF SIN ADYUVANTE (ABRYSVO®, Pffizer)**

*Abrysvo*® es la primera vacuna autorizada y comercializada en nuestro país para la inmunización activa frente a la infección respiratoria por VRS en adultos mayores y, de forma pasiva, en lactantes menores de 6 meses a través de la administración a la gestante en el último trimestre del embarazo. Está constituida por dos antígenos F recombinantes estabilizados en conformación de pre-fusión (pre-F) que representan los subgrupos VRS-A y VRS-B. En los ensayos clínicos de fase 1-2, la vacunación de adultos con formulaciones VRSpreF a dosis de 120µg

aumentó de forma significativa los títulos de anticuerpos neutralizantes, con un perfil aceptable de seguridad y escasos efectos secundarios.<sup>19,20,21</sup>

El estudio RENOIR<sup>22</sup> es el ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que evalúa la eficacia de la vacuna VRSpreF Abrysvo® en la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VRS en personas mayores a 60 años.

Entre agosto de 2021 y julio de 2022 se incluyeron 35.971 participantes que se aleatorizaron 1:1 en el brazo de vacuna VRSpreF o placebo. Se estratificó el reclutamiento por edad en tres grupos, 60-69 años (63%), 70-79 años (32%) y  $\geq 80$  años (5%). Del total incluido

inicialmente, 34.284 participantes habían recibido en el momento del análisis una dosis de vacuna VRSpreF (17.215) o de placebo (17.069). Aquellos pacientes con cualquier causa de inmunodepresión fueron excluidos. Las características de los pacientes incluidos se presentan en la *Tabla 1*.

La enfermedad del tracto respiratorio inferior por VRS se definió como enfermedad causada por el VRS con dos o más, o tres o más, de los siguientes síntomas respiratorios dentro de los 7 días posteriores al inicio de la clínica confirmada por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y con una duración de la sintomatología superior a 24 horas: aparición o aumento de tos, sibilancias, aparición o aumento en la producción de esputo, disnea o taquipnea.

	<b>VRSpreF (N=17.215)</b>	<b>Placebo (N=17.069)</b>	<b>Total (N=34.284)</b>
<b>Sexo</b>			
Hombre	8800 (51,1%)	8601 (50,4%)	17.401 (50,8%)
Mujer	8415 (48,9%)	8468 (49,6%)	16.883 (49,2%)
<b>Raza</b>			
Blanco/a	13.475 (78,3%)	13.360 (78,3%)	26.835 (78,3%)
Negro/a o afroamericano/a	2.206 (12,8%)	2.207(12,9%)	4.413 (12,9%)
Asiático/a	1.352 (7,9%)	1.333 (7,8%)	2.685 (7,8%)
Otras	98 (1%)	87 (1%)	185 (1%)
<b>Etnia</b>			
Hispano/a o latino/a	6.384 (37,1%)	6.260 (36,7%)	12.644 (36,9%)
<b>Edad en el momento de la inyección</b>			
<60 años	1 (<0,1%)	0	1 (<0,1%)
60-69 años	10.756 (62,5%)	10.680 (62,6%)	21.436 (62,5%)
70-79 años	5.488 (31,9%)	5.431 (31,8%)	10.919 (31,8%)
$\geq 80$ años	970 (5,6%)	958 (5,6%)	1928 (5,6%)
Media	68,3	68,3	68,3
Mediana	67	67	67
<b>Comorbilidades</b>			
Cualquier enfermedad	8.867 (51,5%)	8.831 (51,7%)	17.698 (51,6%)
Enfermedad cardíaca	2.221 (12,9%)	2.233 (13,1%)	4.454 (13%)
Enfermedad respiratoria	1.956 (11,4%)	2.040 (12%)	3.996 (11,7%)
Diabetes mellitus	3.224 (18,7%)	3.284 (19,2%)	6.508 (19%)
Enfermedad renal	502 (2,9%)	459 (2,7%)	961 (2,8%)
Enfermedad hepática	335 (1,9%)	329 (1,9%)	664 (1,9%)

**Tabla 1.** Características demográficas y comorbilidades de los pacientes incluidos en el estudio RENOIR

La variable primaria fue la eficacia vacunal (EV), entendida como la reducción del riesgo relativo (RR) de primera enfermedad del tracto respiratorio inferior por

VRS frente a placebo a partir de 15 días tras la vacunación. El límite inferior del intervalo de confianza de la eficacia vacunal fue una disminución superior al

20%. Otras variables secundarias evaluadas fueron la reducción de enfermedad del tracto respiratorio inferior por VRS grave, la reducción de infección respiratoria aguda por VRS, y la inmunogenicidad, medida en un subgrupo de participantes a través de la cuantificación de títulos de anticuerpos neutralizantes frente a VRS-A y VRS-B antes de la vacunación y un mes después de esta.

Dentro de los criterios de seguridad se incluyeron los acontecimientos adversos locales y sistémicos en los 7 días sucesivos a la vacunación y en el primer mes (hasta día 35 postvacunación) y los acontecimientos adversos graves y enfermedad crónica de nuevo diagnóstico en el transcurso del estudio (promedio de 30 meses).

Se informaron un total de 44 casos de enfermedad del tracto respiratorio inferior por VRS con al menos dos signos o síntomas, 11 casos en el grupo de la vacuna (1,19 casos por 1000 años-persona) y 33 casos en el grupo del placebo (3,58 casos por 1000 años-persona), lo que correspondía a una eficacia de la vacuna del 66,7%. Se produjeron un total de 16 casos de enfermedad de las vías respiratorias inferiores asociada al VRS con al menos tres signos o síntomas, 2 en el grupo de la vacuna (0,22 casos por 1.000 años-persona) y 14 en el grupo placebo (1,52 casos por 1.000 años-persona) lo que corresponde a una eficacia de la vacuna del 85,7%. Los valores de eficacia de la vacuna que se calcularon en los análisis de sensibilidad y según los subgrupos VRS-A y VRS-B, y en función de los distintos rangos de edad y de la presencia o no de comorbilidad, fueron en general similares.

El subgrupo de participantes que recibió la vacuna VRSpreF notificó más reacciones locales que los que recibieron placebo (12% frente a 7%) mientras que la incidencia de acontecimientos sistémicos fue similar en los dos grupos (27% y 26%, respectivamente). La mediana de tiempo para la aparición de efecto locales fue de 2 a 4 días y la mediana de duración de 1 a 2 días. El dolor en el punto de inyección fue la reacción local más frecuente y la astenia y la cefalea los acontecimientos sistémicos más frecuentes.

El 2,3% de los participantes que recibieron la vacuna y el 2,3% de los incluidos en el grupo de placebo notificaron acontecimientos adversos graves. Los investigadores consideraron que tres de estos eventos estaban relacionados con la intervención del ensayo. El primer acontecimiento fue una reacción alérgica retardada 7 horas después de la inyección de la vacuna VRSpreF. El segundo acontecimiento fue la aparición 8 días después de la administración de la vacuna de diplopía, parestesias, y parálisis oculomotora y del nervio abducens en un participante que tenía antecedentes de diabetes mellitus y que se diagnosticó

retrospectivamente como Síndrome de Miller-Fisher. El último acontecimiento adverso grave, también en un participante del grupo de la vacuna, fue un infarto agudo de miocardio 6 días después de la inyección, sometándose a angioplastia y siendo diagnosticado posteriormente de polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda desmielinizante o Síndrome de Guillain-Barré. No se notificaron muertes relacionadas con la intervención.

Las principales limitaciones informadas fueron la exclusión de pacientes inmunodeprimidos y el análisis de datos limitado a una única temporada, careciendo de información sobre la persistencia en el tiempo de los anticuerpos generados y posible necesidad de administración de dosis de recuerdo.

### **VACUNA VRSPreF3 ADYUVADA (AREXVY®, GlaxoSmithKline)**

Arexvy® está indicada en la inmunización activa para la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior por VRS en adultos mayores de 60 años. La vacuna está constituida por el antígeno específico F en su conformación prefusión (preF3) combinado con un sistema adyuvante (AS01E) basado en liposomas que contienen el lípido 3-O-desacil-4'-monofosforil A y la fracción 21 de Quillaja saponaria (QS21). El adyuvante facilita el reclutamiento y activación de las células presentadoras de antígeno en el ganglio linfático estimulando la formación de células T CD4+ específicas para VRSPreF3.

El estudio ARESVi-006<sup>23</sup> es un ensayo clínico fase III multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador, que evalúa la eficacia de la vacuna VRSPreF3-OA frente a la enfermedad respiratoria del tracto inferior asociada a VRS en adultos de edad igual o superior a 60 años. Los participantes se siguieron durante tres temporadas consecutivas en el hemisferio norte y durante, al menos, dos temporadas en el hemisferio sur.

Antes de la temporada de VRS 25.040 pacientes fueron aleatorizados 1:1 en el brazo de vacuna VRSPreF3-OA o placebo. Se incluyeron pacientes con edad igual o superior a 60 años que no se encontrasen incluidos dentro de otros estudios de eficacia de vacunas frente al VRS. Los pacientes con enfermedades crónicas se incluyeron si los investigadores consideraban que la patología se encontraba controlada. Las características de los pacientes incluidos se presentan en la *Tabla 2*.

	<b>VRSpreF-OA (N=12.467)</b>	<b>Placebo (N=12.499)</b>	<b>Total (N=24.966)</b>
<b>Sexo</b>			
Hombre	5.987 (48%)	6.072 (48,6%)	12.059 (48,3%)
Mujer	6.480 (52%)	6.427 (51,4%)	12.907 (51,7%)
<b>Raza</b>			
Blanco/a	9.887 (79,3%)	9.932 (79,5%)	19.819 (79,3%)
Negro/a o afroamericano/a	1.064 (8,5%)	1.101 (8,8%)	2.165 (8,7%)
Asiático/a	953 (7,6%)	956 (7,6%)	1.909 (7,6%)
Otras	563 (4,5%)	510 (4,1%)	1.063 (4,4%)
<b>Edad en el momento de la inyección</b>			
60-69 años	6.963 (55,9%)	6.980 (55,8%)	13.943 (55,8%)
70-79 años	4.487 (36%)	4.491 (35,9%)	8.978 (36%)
≥ 80 años	1.017 (8,2%)	1.028 (8,2%)	2.045 (8,2%)
<b>Estado de fragilidad</b>			
Frágiles	189 (1,5%)	177 (1,4%)	366 (1,5%)
Prefrágiles	4.793 (38,4%)	4.781 (38,3%)	9.574 (38,3%)
No frágiles	7.464 (59,9%)	7.521 (60,2%)	14.985 (60%)
Desconocido	21 (0,2%)	20 (0,2%)	41 (0,2%)
<b>Comorbilidades</b>			
Cualquier enfermedad crónica	4.937 (39,6%)	4.864 (38,9%)	9.801 (39,3%)
Enfermedad cardiorrespiratoria	2.496 (20%)	2.422 (19,4%)	4.918 (19,7%)
Enfermedad metabólica	3.200 (25,7%)	3.236 (25,9%)	6.436 (25,8%)

**Tabla 2.** Características demográficas y comorbilidades de los pacientes incluidos en el estudio ARSVi-006

El criterio de valoración primario fue la enfermedad de las vías respiratorias inferiores relacionada por VRS confirmada mediante PCR. A partir del día 30 de la inyección, además de la notificación directa, el personal del centro se ponía en contacto con los participantes cada 2 semanas durante la temporada de VRS y cada 4 semanas en el periodo entre temporadas para investigar la presencia de síntomas de infección y detectar los casos que no fueran notificados por los participantes.

La infección respiratoria aguda se definió como la presencia de dos signos o síntomas respiratorios de vía respiratoria superior o inferior, o uno acompañado de una manifestación sistémica de al menos 24 horas. La enfermedad del tracto respiratorio inferior por VRS se definió como la presencia de al menos dos síntomas o signos de vía respiratoria inferior (incluyendo al menos un signo respiratorio) o tres síntomas respiratorios inferiores de duración superior a 24 horas.

Los resultados obtenidos sobre eficacia de la vacuna VRSpreF3-OA se recogen en la *Tabla 3*. En cuanto a los datos obtenidos en el subgrupo específico de pacientes muy mayores (edad > 80 años) los casos de infección aguda fueron escasos (cinco) para poder llegar a una conclusión sobre la eficacia, de forma similar a lo acontecido en el subgrupo de pacientes con criterios de fragilidad, donde solamente se reportaron dos casos de enfermedad

respiratoria por VRS. La eficacia vacunal sí se demostró en la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio en pacientes con enfermedades crónicas concomitantes.

La vacuna VRSpreF3-OA proporcionó un nivel similar de protección frente a VRS-A y RSV-B, en consonancia con las sólidas respuestas de anticuerpos neutralizantes generadas frente a ambos subtipos.

En relación con los efectos secundarios reportados, el dolor en el punto de inyección fue el más frecuente, en el 60,9% de los participantes del grupo de la vacuna y en el 9,3% de los del grupo placebo. La astenia fue el efecto secundario sistémico más notificado, 33,6% en el grupo de vacuna frente al 16,1% del grupo placebo. Durante los 6 meses posteriores a la administración de la inyección el 4,2% de los receptores de la vacuna y el 4,0% de los receptores de placebo notificaron un acontecimiento adverso grave, siendo el más frecuente las infecciones. Además, 49 receptores de la vacuna (0,4%) y 58 receptores del placebo (0,5%) fallecieron en el seguimiento. Tras un análisis exhaustivo de los investigadores, 3 de los eventos mortales se relacionaron con la administración de la vacuna, si bien tras una evaluación ciega, se consideraron plausibles explicaciones alternativas para estas muertes en función del tiempo transcurrido hasta el evento y los factores de riesgo preexistentes.

Objetivo	Grupo VRSPref-OA3			Grupo placebo			Eficacia vacunal (IC)
	Nº de participantes	Nº de eventos	Tasa de incidencia (eventos/1000 particip-año)	Nº de participantes	Nº de eventos	Tasa de incidencia (eventos/1000 particip-año)	
<b>Enfermedad del tracto respiratorio asociada a VRS</b>							
Cualquier nivel de gravedad	12.466	7	1	12.494	40	5,8	82,6 (57,9-94,1)
Enfermedad grave	12.466	1	0,1	12.494	17	2,5	94,1 (62,4-99,9)
<b>En función del subgrupo</b>							
VRS-A	12.466	2	0,3	12.494	13	1,9	84,6 (32,1-98,3)
VRS-B	12.466	5	0,7	12.494	26	3,8	80,9 (49,4-94,3)
<b>En función del grupo de edad</b>							
60-69 años	6.963	4	1	6.979	21	5,5	81 (43,6-95,3)
70-79 años	4.487	1	0,4	4.487	16	6,5	93,8 (60,2-99,9)
≥ 80 años	1.016	2	1	1.028	3	5,4	33,8 (-47,7-94,5)

**Tabla 3.** Eficacia de la vacuna VRSPref-OA3 en la prevención del primer episodio de enfermedad respiratoria asociada a VRS

En relación con los efectos secundarios reportados, el dolor en el punto de inyección fue el más frecuente, en el 60,9% de los participantes del grupo de la vacuna y en el 9,3% de los del grupo placebo. La astenia fue el efecto secundario sistémico más notificado, 33,6% en el grupo de vacuna frente al 16,1% del grupo placebo. Durante los 6 meses posteriores a la administración de la inyección el 4,2% de los receptores de la vacuna y el 4,0% de los receptores de placebo notificaron un acontecimiento adverso grave, siendo el más frecuente las infecciones. Además, 49 receptores de la vacuna (0,4%) y 58 receptores del placebo (0,5%) fallecieron en el seguimiento. Tras un análisis exhaustivo de los investigadores, 3 de los eventos mortales se relacionaron con la administración de la vacuna, si bien tras una evaluación ciega, se consideraron plausibles explicaciones alternativas para estas muertes en función del tiempo transcurrido hasta el evento y los factores de riesgo preexistentes.

Arexvy® ha demostrado además su eficacia en la prevención de la enfermedad en una segunda temporada de VRS. <sup>2</sup>La eficacia de 1 dosis de VRSPref3-OA administrada antes de la primera temporada para prevenir la enfermedad respiratoria por VRS durante 2 temporadas completas fue del 67,2%, aumentando al 78,8% en el caso de la enfermedad grave. Esta eficacia sostenida se observó durante 2 temporadas frente a la enfermedad del tracto respiratorio inferior causada por VRS-A (80,5%) y VRS-B (59,7%), entre los distintos grupos de edad (65,4% entre 60-69 años y 74,9% entre 70-79 años), en pacientes con al menos enfermedad coexistente de interés (66,7%), y en el subgrupo de participantes pre-frágiles (73,3%). Además, se evaluó el efecto de la revacunación previo al inicio de la segunda temporada, siendo bien tolerada, pero sin demostrar un aumento de la eficacia respecto a 2 temporadas combinadas o respecto a la temporada 2 sola.

El ensayo clínico fase III<sup>25</sup> que ha evaluado la inmunogenicidad y seguridad de la vacunación coadministración de VRSPref3-OA y la vacunación antigripal estacional ha demostrado que la administración conjunta provoca una respuesta inmunitaria no inferior a la administración de cada una por separado, sin que se hayan identificado problemas de seguridad.

#### VACUNA RNAm-1345 (Moderna)

El estudio ConquerRSV<sup>26</sup> se puso en marcha en noviembre de 2021 con el objetivo principal de evaluar la eficacia en la prevención de la enfermedad respiratoria asociada a VRS y seguridad de una nueva vacuna de ácido ribonucleico mensajero (RNAm) administrada en población mayor de 60 años. La vacuna está constituida por el RNAm que codifica la glicoproteína F encapsulado en nanopartículas lipídicas, derivada de una cepa VRS-A, y estabilizada en la conformación pref.

Se han presentado los resultados conjuntos de las fases II y III. Los participantes incluidos hasta la fecha son 35.541, con edad igual o superior a 60 años y excluyéndose cualquier causa de inmunosupresión. La aleatorización de los participantes se hizo 1:1 y se estratificó según la edad (60 a 74 años frente a ≥75 años) y ciertos factores de riesgo (presencia o ausencia de insuficiencia cardiaca congestiva, EPOC o ambas). Un total de 17.793 participantes se incluyó en el grupo de vacunación RNAm-1345 frente a 17.748 en el grupo placebo.

El objetivo principal fue la evaluación de la eficacia de una dosis de vacuna RNAm-1345 en la prevención de un primer episodio de enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VRS y enfermedad respiratoria aguda asociada al VRS entre los 14 y los 12 meses tras la

inyección. Como objetivo secundario se evaluó eficacia de la vacuna en la prevención de un primer episodio de enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VRS según el subtipo de VRS (A o B). Ambos objetivos cumplían el criterio de éxito preespecificado para la eficacia (límite inferior del intervalo de confianza > 20%), con una eficacia vacunal global del 83,7% en la reducción de la enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada a VRS. Con respecto a los subtipos, la eficacia de la vacuna frente a la enfermedad de las vías respiratorias inferiores asociada al VRS con al menos dos y al menos tres signos o síntomas fue del 91,7% y el 90,0%, respectivamente, para el VRS A y del 68,5% y el 71,5%, respectivamente, para el VRS B. La vacuna mostró su efectividad independientemente del sexo, el grupo de edad, el estado de fragilidad, la presencia o ausencia de enfermedades coexistente y los factores de riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva y EPOC.

En cuanto al análisis de seguridad, se notificaron reacciones adversas locales en el 58,7% de los participantes del grupo RNAm-1345 y en el 16,2% de los del grupo placebo. El dolor en el sitio de punción fue la más frecuentemente reportada en el 56,3% de los participantes del grupo ARNm-1345 y en el 13,7% de los del grupo placebo. Se notificaron reacciones adversas sistémicas en el 47,7% de los participantes del grupo ARNm-1345 y en el 32,9% de los del grupo placebo, las más frecuentes astenia, cefalea y artromialgias, todas ellas de carácter leve. Hasta la fecha de corte de los datos, se notificaron acontecimientos adversos graves, independientemente de la causalidad, en el 2,8% de los participantes de cada grupo, de los cuales < 0,1% (4 eventos en cada grupo) fueron considerados por los investigadores como atribuibles a la inyección.

Como principales limitaciones del ensayo, y de forma similar a lo descrito en los estudios mencionados con anterioridad en este texto, se encuentra el bajo número de casos en el subgrupo de ancianos de más de 80 años y aquellos participantes con criterios de fragilidad y la exclusión de individuos inmunodeprimidos.

No obstante, los resultados favorables en cuanto a eficacia y seguridad han propiciado que la empresa, Moderna, haya presentado solicitudes de autorización de comercialización ante la EMA e iniciado el proceso de presentación de una solicitud de licencia biológica ante la FDA, ambos pendientes de aprobación.

## CONCLUSIONES

Las distintas vacunas comercializadas y en fase de aprobación han demostrado eficacia en la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio por VRS en adultos mayores de 60 años. Además, en el caso de Arexvy® la eficacia de una sola dosis se mantenía en una segunda temporada de VRS.

Son necesarios más estudios que determinen la magnitud del efecto en determinados subgrupos, como adultos de edad superior a 80 años y aquellos que presentan criterios de fragilidad.

Una de las principales limitaciones de los estudios expuestos anteriormente es la exclusión de participantes con cualquier causa de inmunodepresión, a pesar de ser un grupo de riesgo de infección y de desarrollo de formas graves de la enfermedad

## Bibliografía:

1. Taleb SA, Al Thani AA, Al Ansari K, Yassine HM. Human respiratory syncytial virus: pathogenesis, immune responses, and current vaccine approaches. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 Oct;37(10):1817-27. doi: 10.1007/s10096-018-3289-4. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29876771.
2. Chanock R, Roizman B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation properties and characterization. *Am J Hyg*. 1957;66:281-90.
3. Chanock R, Finberg L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. *Am J Hyg*. 1957;66:291-300.
4. Sawadkohl RB, et al. Prevalence of acute lower respiratory tract infections due to respiratory syncytial virus in Amirkola Children's Hospital. Northern Iran during March 2008–March 2010. *Iran Red Crescent Med J*. 2012;14(10):680.
5. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017 Sep 2;390(10098):946-85.
6. Shi T, Denouel A, Tietjen AK, et al. Global disease burden estimates of respiratory syncytial virus – associated acute respiratory infection in older adults in 2015: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 2020 Oct 7;222(Supplement 7)
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Intensified circulation of respiratory syncytial virus (RSV) and associated hospital burden in the EU/EEA – 12 December 2022. ECDC: Stockholm; 2022.
8. Centro Nacional de Epidemiología y Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III. Informe SiVIRA de Vigilancia de gripe, COVID-19 y VRS España, temporada 2021-2022.
9. Beugeling M, De Zee J, Woerdenbarg HJ, Frijlink HW, Wilschut JC, Hinrichs WL. Respiratory syncytial virus subunit vaccines base on the viral envelope glycoproteins intended for pregnant women and the elderly. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18:935-50.
10. McLellan JS, et al. Structure of RSV fusion glycoprotein trimer bound to a prefusion-specific neutralizing antibody. *Science*. 2013;340(6136):1113-7.
11. Gilman MSA, Moin SM, Mas V, Chen M, Patel NK, Kramer K, et al. Characterization of a prefusion-specific antibody that recognizes a quaternary, cleavage-dependent epitope on the RSV fusion glycoprotein. *PLoS Pathog*. 2015;11

12. Krarup A, et al. A highly stable prefusion RSV F vaccine derived from structural analysis of the fusion mechanism. *Nat Commun.* 2015;6:8143.
13. Mazur NI, Higgins D, Nunes MC, Melero JA, Lange-dijk AC, Horsley N, et al. The respiratory syncytial virus vaccine landscape: lessons from the graveyard and promising candidates. *Lancet Infect Dis.* 2018;18
14. Goodwin E, Gilman MSA, Wrapp D, Chen M, Ngwuta JO, Moin SM, et al. Infants infected with respiratory syncytial virus generate potent neutralizing antibodies that lack somatic hypermutation. *Immunity.* 2018;48:339-49.
15. 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.* 2023 Apr 20;388(16):1451-64. doi: 10.1056/NEJMoa2216480.
16. Branche AR, Saiman L, Walsh EE, Falsey AR, Sieling WD, Greendyke W, et al. Incidence of Respiratory Syncytial Virus Infection Among Hospitalized Adults, 2017–2020. *Clin Infect Dis.* 2022 Mar 15;74(6):1004-11.
17. Cherukuri A, Patton K, Gasser RA Jr, Zuo F, Woo J, Esser MT, et al. Adults 65 years old and older have reduced numbers of functional memory T cells to respiratory syncytial virus fusion protein. *Clin Vaccine Immunol.* 2013 Feb;20(2):239-47. doi: 10.1128/CVI.00580-12. PMID: 23239796; PMCID: PMC3571266.
18. Stephens LM, Varga SM. Considerations for a Respiratory Syncytial Virus Vaccine Targeting an Elderly Population. *Vaccines (Basel).* 2021 Jun 9;9(6):624. doi: 10.3390/vaccines9060624. PMID: 34207770; PMCID: PMC8228432.
19. 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;225:2056-66.
20. Walsh EE, Falsey AR, Scott DA, et al. A randomized phase 1/2 study of a respiratory syncytial virus prefusion F vaccine. *J Infect Dis.* 2022;225:1357-66.
21. Baber J, Arya M, Moodley Y, et al. A phase 1/2 study of a respiratory syncytial virus prefusion F vaccine with and without adjuvant in healthy older adults. *J Infect Dis.* 2022;226:2054-63.
22. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2023 Apr 20;388(16):1465-77. doi: 10.1056/NEJMoa2213836.
23. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2023 Feb 16;388(7):595-608. doi: 10.1056/NEJMoa2209604. PMID: 36791160.
24. Ison MG, Papi A, Athan E, Feldman RG, Langley JM, Lee DG, et al. Efficacy and safety of respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine (RSVPreF3 OA) in older adults over 2 RSV seasons. *Clin Infect Dis.* 2024 Jan 22 doi: 10.1093/cid/ciae010. Epub ahead of print. PMID: 38253338.
25. Chandler R, Montenegro N, Llorach C, Quinn D, Noriega-Aguirre L, Bensellam M, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a Respiratory Syncytial Virus prefusion F (RSVPreF3) candidate vaccine co-administered with the seasonal quadrivalent influenza vaccine in older adults. *Open Forum Infect Dis.* 2022 Dec 15;9(Suppl 2):1759. doi: 10.1093/ofid/ofac492.1759.
26. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, et al. Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2023 Dec 14;389(24):2233-44. doi: 10.1056/NEJMoa2307079.