

# Proteínas del VRS

## en prevención de la enfermedad por virus respiratorio sincitial

▼ **ABRYSVO®** (Pfizer)

**Carlos Fernández Moriano**  
Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org.

### Resumen

**Fernández Moriano C.** Proteínas del VRS (Abrysvo®) en prevención de la enfermedad por virus respiratorio sincitial. *Panorama Actual Med.* 2024; 48(471): 205-213

La nueva vacuna frente al VRS está basada en la tecnología de proteínas recombinantes: consta de dos antígenos F virales estabilizados en conformación prefusión, que representan a los subgrupos A y B del virus, y que han sido específicamente diseñados para trimerizarse. Comparte, pues, mecanismo de acción con otras vacunas similares aprobadas frente a otros patógenos: la exposición a los antígenos virales induce una respuesta inmunitaria basada fundamentalmente en la producción de anticuerpos neutralizantes que bloquean la infección celular por los viriones. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado en la UE para su administración en dosis única intramuscular, siguiendo las recomendaciones oficiales, para la protección pasiva frente a la enfermedad del tracto respiratorio inferior causada por el VRS en los lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad tras la inmunización materna durante el embarazo (por transferencia transplacentaria de anticuerpos neutralizantes) y para la inmunización activa de personas de 60 años de edad y mayores para la prevención de la enfermedad por VRS.

La eficacia de la nueva vacuna frente al VRS fue evaluada en dos ensayos pivotaes de fase 3. Por un lado, el estudio MATISSE –de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado por placebo–, en lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses a cuyas madres se les administró el medicamento, reveló una protección del 82% frente enfermedad grave de vías respiratorias bajas por VRS a los 3 meses del nacimiento; la reducción del riesgo frente a placebo se mantuvo significativa a los 180 días desde el nacimiento, cuando se verificó una eficacia vacunal algo mayor del 69%. Además, se vieron mejores datos de protección frente a enfermedad grave al administrar la vacuna entre las semanas 30 y 36 de embarazo (78% a los 6 meses) que si se administraba entre la 24 y 30 (57%).

Por su parte, el estudio RENOIR –de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado por placebo, aún en marcha–, en personas de 60 años de edad y mayores tratadas para conseguir la inmunización activa, puso de manifiesto una eficacia superior a placebo en la protección frente a la enfermedad por VRS en la primera temporada de exposición al virus, del 65%. Esa eficacia fue aún mayor si se consideran los primeros episodios con presencia de al menos 3 síntomas (más severa), alcanzando el 89%.

El perfil de seguridad de la vacuna parece benigno, con buena tolerabilidad. La tasa de eventos adversos sistémicos registrados con la vacuna fue similar a placebo tras 1 mes desde la administración o el nacimiento (14% en embarazadas vacunadas, 37% en sus hijos recién nacidos, y 27% en adultos mayores), siendo casi todas las reacciones de intensidad leve a moderada y autolimitadas. En mujeres gestantes, las reacciones adversas más frecuentes fueron dolor en el sitio de administración (41%), cefalea (31%) y mialgia (27%), mientras que en los adultos de al menos 60 años predominó también dolor en el lugar de vacunación (12%).

Con algunas limitaciones, como el hecho de que no se ha establecido aún la necesidad de revacunación, bien en embarazos posteriores o bien tras un cierto periodo de tiempo, y teniendo en cuenta que el mayor cambio de paradigma en la lucha contra el VRS lo ha protagonizado nirsevimab, de reciente inicio de comercialización, la incorporación de esta primera vacuna frente al VRS puede suponer un cambio importante en la epidemiología de la enfermedad, en especial si llega a incorporarse al calendario vacunal de la vida adulta, pudiendo contribuir a reducir la carga sanitaria y socioeconómica de una enfermedad que causa 1 de cada 10 hospitalizaciones en menores de 5 años y alrededor de 270 000 hospitalizaciones anuales de adultos mayores de 60 años en la UE.

# Aspectos fisiopatológicos

La infección por el **virus respiratorio sincitial** (en adelante, **VRS**) es una enfermedad vírica de las vías respiratorias inferiores que afecta esencialmente a lactantes y niños pequeños, siendo la causa más frecuente de neumonía y bronquiolitis en niños menores de 2 años y también posible responsable de enfermedad respiratoria en adultos inmunodeficientes y en adultos mayores. Constituye, sin lugar a duda, un importante problema de salud pública.

El VRS se encuadra taxonómicamente dentro del género *Orthopneumovirus*, que pertenece a la familia *Paramyxoviridae*. Es un virus ARN que consta de genoma viral (ARN de cadena sencilla con 10 genes que codifican 11 proteínas, 8 de ellas estructurales), nucleocápside y una envoltura lipídica donde se anclan 2 proteínas de membrana: la glicoproteína G, que determina las cepas o subtipos A y B del virus y es responsable de la adhesión a las células ciliadas de las vías respiratorias y a las células planas de los alvéolos pulmonares; y la glicoproteína F, responsable de la fusión de las membranas virales a las celulares para que el virus penetre y como consecuencia destruya las células, dando como resultado los característicos sincitios (grandes masas protoplasmáticas con los restos de los núcleos celulares que pertenecían a las células intactas). Las proteínas F y G inducen anticuerpos neutralizantes, si bien la F es la diana preferida para el desarrollo de vacunas, anticuerpos monoclonales y antivirales, porque varía muy poco entre los subtipos del VRS y porque provoca la producción de altas concentraciones de anticuerpos neutralizantes debido a sus 6 sitios antigénicos ( $\geq 90\%$  de los anticuerpos se dirigen contra esta proteína).

En el proceso de infección celular (que se inicia en las vías respiratorias altas), la **glicoproteína F** adopta dos formas diferentes. Antes de fusionarse, el virus presenta una forma fusiforme y tiene la mayoría de las proteínas F en forma prefusión (pre-F), exponiendo los sitios antigénicos más sensibles al reconocimiento por parte de las inmunoglobulinas; los anticuerpos que se unen a la proteína en esta conformación son los más potentes, tanto en términos de neutralización como de avidéz, lo que resalta su interés en el desarrollo de estrategias de inmunización. Una vez que el virus se ha fusionado, se redondea, y las proteínas F en su mayoría cambian su forma a posfusión (pos-F), donde dejan de exponer los sitios antigénicos superiores, y ya no volverán a la conformación anterior.

Según se ha sugerido, el VRS es uno de los principales agentes productores de infección respiratoria a nivel mundial, y una de las principales causas de muerte dentro de ese tipo de infecciones, junto al neumococo y *Haemophilus influenzae* tipo b, gripe y SARS-CoV-2. La infección por VRS sigue un marcado patrón estacional, con una incidencia máxima en el hemisferio norte entre noviembre y marzo y un pico máximo en diciembre y enero. Las infecciones por VRS del subgrupo A tienen una mayor incidencia y transmisibilidad que las del grupo B, aunque ambos son detectables durante la misma temporada epidémica.

Si bien el VRS puede afectar a personas de todas las edades, el 60% de los menores de 1 año y casi el 100% de los menores de 2 años padecen la enfermedad, en ocasiones más de una vez en la misma temporada. Se estima que cada año se producen unos 33 millones de casos en niños menores de 5 años,

3 millones de hospitalizaciones (unas 250 000 solo en la UE) y casi 100 000 fallecimientos en todo el mundo, de los cuales el 99% acontece en países en vías de desarrollo. Es la segunda causa de muerte infecciosa en el mundo en niños de 1 a 12 meses después del padecimiento. Los lactantes más pequeños, sobre todo entre las 6 semanas y los 6 meses de vida, sufren las formas más graves con mayor frecuencia, con una estimación de 6,6 millones de episodios de infecciones agudas y 1,4 millones de hospitalizaciones. Conviene tener en cuenta que la bronquiolitis de los lactantes se asocia con un mayor riesgo de hiperreactividad bronquial – una forma de asma – en los primeros 5 años de vida.

En Europa<sup>1</sup>, la infección por VRS es también la causa principal de hospitalización pediátrica en periodos epidémicos (un riesgo de hospitalización hasta 16 veces mayor que en caso de gripe): el 70% de las hospitalizaciones por bronquiolitis se deben al VRS y uno de cada 56 niños de menos de 2 años sufre un ingreso hospitalario por esta infección. La presencia de anticuerpos no protege contra la infección o la reinfección<sup>2</sup> (de hecho, una característica típica del VRS es su capacidad para infectar a pesar de la presencia de anticuerpos maternos recibidos a través de la placenta), pero sí contra las formas graves de la enfermedad. Se cree que la modificación antigénica de las glicoproteínas de la envoltura viral juega un papel importante en la incapacidad del sistema inmunitario para evitar las infecciones.

Además, cada vez hay más evidencia respecto a su impacto en la población adulta, especialmente en mayores de 65 años, donde el VRS es responsable cada año de aproximadamente 1,5 millones

1 En un estudio llevado a cabo en España entre los años 2004 y 2012 se observó que más del 98% de las hospitalizaciones ocurrieron en menores de 3 meses sin factores de riesgo, si bien la presencia de algunos antecedentes como prematuridad, enfermedad pulmonar crónica, síndrome de Down, cardiopatía congénita o enfermedad neuromuscular, se asoció con una mayor mortalidad intrahospitalaria. En otro trabajo español recientemente publicado (estudio BARI) se concluyó que el coste sanitario directo medio por caso atendido médicamente por VRS fue de 3362 euros en el primer año de vida, 3252 euros en el segundo y 3514 euros entre los 2 y los 5 años, debido sobre todo a la hospitalización.

2 A los 5 años alrededor del 70% de los niños presentan anticuerpos séricos frente al VRS y, a pesar de ello, las infecciones continúan apareciendo en todas las edades. La enfermedad que se observa en algunos lactantes menores de 6 meses, a pesar de disponer de anticuerpos maternos, está en esta misma línea de fracaso inmunitario frente al virus.

de episodios de infección respiratoria de vías bajas en los países industrializados, y aproximadamente el 15% de ellas conllevan a hospitalización (> 270 000 en la UE). En Estados Unidos, se calcula que cada año son hospitalizados entre 60 000 y 120 000 mayores y entre 6000 y 10 000 mueren debido a una infección por VRS<sup>3</sup>. Ser mayor de 65 años o padecer enfermedad pulmonar o cardíaca crónica, así como el estar inmunodeprimido, se han descrito como factores de riesgo ante las derivas más graves de la patología: mientras que en la población general de adultos mayores se ha descrito una mortalidad global de solo el 1,6%, esa tasa asciende hasta el 11,7% en mayores con comorbilidades. La edad avanzada se asocia con inmunosenescencia, que puede resultar en una respuesta debilitada frente a los patógenos, con una funcionalidad pulmonar también disminuida que puede contribuir a empeorar el cuadro infeccioso por VRS, cuya tasa de mortalidad intrahospitalaria puede llegar a superar a la asociada con casos de gripe en ese grupo etario.

Debido a las medidas implementadas para la contención de la pandemia por COVID-19, en la temporada de otoño-invierno 2020-2021 apenas se detectaron casos de VRS en los dos hemisferios; sin embargo, tras la relajación de las medidas preventivas de contagio, se vieron epidemias más o menos importantes de VRS en los meses cálidos, fuera del patrón estacional, algo llamativo para la comunidad científica. Así, el ECDC (Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades) publicó el pasado el 12 de diciembre de 2022 un documento de evaluación de riesgos, alertando de un más que posible e importante aumento en la presión asistencial sobre los sistemas de salud debido al aumento en las hospitalizaciones pediátricas por VRS desde finales de octubre de 2022, siendo la incidencia mayor y de aparición más temprana que en el periodo previo a la pandemia.

Con respecto al **curso clínico** de la infección, es preciso subrayar que el periodo de incubación de la enfermedad ronda de 4 a 5 días. En muchos casos –más entre niños mayores y adultos– solo se desarrolla un cuadro de infección de las vías superiores, similar a un resfriado común, e incluso la infección puede pasar inadvertida (las primeras infecciones tienden a ser sintomáticas, si bien las infecciones repetidas que se dan a lo largo de la vida parecen ser a menudo asintomáticas); esos casos probablemente no precisarán de ningún tratamiento. Pero en hasta el 40% de los casos en lactantes, la infección progresa hacia las vías respiratorias inferiores y provoca bronquitis, bronquiolitis y neumonía, requiriendo hospitalización y una estrecha observación para garantizar una respiración adecuada. La enfermedad en los lactantes suele durar entre 7 y 12 días, pudiendo ser especialmente grave en niños inmunodeficientes, prematuros o si existen malformaciones congénitas cardíacas o displasia broncopulmonar, en quienes suele ser frecuente la hipoxemia, hasta el punto de requerir la administración suplementaria de oxígeno. Además, la infección por VRS es responsable de una importante proporción (~15%) de los ingresos hospitalarios por exacerbación aguda de bronquitis crónica, también en adultos, pudiendo implicar la necesidad de asistencia respiratoria.

Para comprender bien el **alto impacto sanitario y socioeconómico** de la infección por VRS se debe considerar que, adicionalmente a la carga de hospitalización, la carga sanitaria en el ámbito extrahospitalario es considerable y abarca fundamentalmente todo el primer año de vida de los niños: la enfermedad tratada en el ámbito ambulatorio es casi tan grave como la observada en hospitales, con respiración dificultosa en el 75-85% de los niños que visitan la consulta pediátrica o urgencias. Un estudio realizado en EE.UU. estimó que el VRS representa el 18% de las visitas a urgencias y el 15%

de las visitas ambulatorias por infecciones respiratorias agudas en niños < 5 años de edad durante la temporada del VRS, y otro en Inglaterra con niños de ese rango de edad vio que hasta el 16% de las consultas a médicos generales por enfermedades respiratorias agudas durante todo el año se atribuyeron al VRS. Con ello, los costes socioeconómicos de la infección pediátrica por VRS en la productividad familiar y laboral también son muy notables: por ejemplo, un trabajo cifró entre el 49% y el 73% el absentismo laboral medio de los padres de niños menores de 1 año hospitalizados por VRS en Canadá, Finlandia y EE.UU., alcanzando el deterioro laboral general el 78% y el 81% (EMA, 2022).

Hasta hace unos años, el único **tratamiento** eficaz disponible para la infección por VRS era el antiviral ribavirina, usado en forma de aerosol en aplicación continua (12-20 h al día, durante 3-7 días). No tiene indicación específica autorizada en España y no está exento de inconvenientes (riesgos de teratogenicidad, alto coste, etc.), pero se vio que en muchos casos consigue mejorar la oxigenación y reducir la duración de la enfermedad en casos graves, como en personas inmunocomprometidas. En cualquier caso, el manejo de los pacientes se basaba en medidas primarias de soporte, tales como la administración de O<sub>2</sub> exógeno, hidratación y aspiración de secreciones.

Con fines de profilaxis, en el año 2000 se comercializó por primera vez en nuestro país **palivizumab**: un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 humanizado dirigido frente a un epítipo en el sitio antigénico A de la proteína de fusión F del VRS (se une a ella tanto en la conformación prefusión como posfusión) que tiene una actividad inhibitoria de la fusión celular y es un potente neutralizante frente a cepas virales A y B. En la actualidad está autorizado para la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización provoca-

3 La carga de la enfermedad por VRS en adultos puede estar notablemente subestimada, pues el diagnóstico microbiológico de infección es menos común que en niños, e incluso algunos tests no son capaces de detectar las cargas virales bajas en adultos mayores.

das por el VRS en niños con alto riesgo de enfermedad por VRS: nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VRS; menores de 2 años de edad que hayan requerido tratamiento para la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses; y menores de 2 años de edad y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. Requiere una administración intramuscular al mes, dosificada según el peso del paciente (15 mg/kg), durante los periodos previstos en que exista riesgo de infección por VRS.

Más recientemente se ha incorporado al arsenal terapéutico (2023) la mayor innovación frente a la enfermedad por VRS: **nirsevimab**. Se trata de un novedoso anticuerpo monoclonal humano recombinante que presenta una actividad de larga duración neutralizante de la conformación prefusión de la proteína F del VRS. Se une a un epítipo altamente conservado en el sitio antigénico zero  $\emptyset$  de la estructura cuaternaria de la proteína de prefusión (lugar de unión distinto al de palivizumab, con el que no se superpone), de forma que inhibe el paso esencial de fusión de membrana en el proceso de entrada viral, neutralizando el virus y bloqueando la fusión célula-célula, aunque no inhibe como tal la adhesión de los viriones a las células. El medicamento ha sido aprobado para su uso, siguiendo las recomendaciones oficiales, con el objetivo de la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores producida por el virus respiratorio sincitial en neonatos y lactantes durante su primera temporada del VRS.

Su eficacia –en una pauta ajustada según peso del paciente– fue contrastada en dos ensayos pivotaes de diseño multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo, que incluyeron, respectivamente, lactantes moderadamente o muy prematuros (edad gestacional de  $\geq 29$  semanas) y

lactantes nacidos a término o prematuros tardíos, expuestos a su primera temporada del VRS. En el primero de ellos (N= 1453, mayoría con edad gestacional entre 32 y 35 semanas), los resultados tras 5 meses de seguimiento revelaron una eficacia protectora del 70% respecto a placebo frente a la infección de las vías respiratorias bajas por VRS atendida médicamente (variable primaria); esa protección aumenta hasta el 78% para los casos que requieren hospitalización y hasta el 88% para los que, además, requerían aporte adicional de O<sub>2</sub> o líquidos intravenosos. En el segundo de los estudios (N= 1490, mayoritariamente con edad gestacional  $> 37$  semanas) se halló una eficacia del 75% frente a las infecciones que requerían atención médica a los 5 meses, siendo este resultado estadísticamente significativo<sup>4</sup>. La eficacia protectora del fármaco se muestra consistente en los distintos subgrupos de pacientes, con independencia de factores como edad gestacional, sexo o raza de los niños.

El análisis del perfil de seguridad de nirsevimab no ha revelado ningún hallazgo particularmente preocupante, con un perfil comparable a palivizumab en lactantes a término y en prematuros. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron muy escasos (1,6% vs. 1,8%), y la reacción adversa más frecuente fue la erupción de intensidad leve a moderada (0,7%) que se produce en los 14 días posteriores a la dosis. Además, se notificaron algunos casos de fiebre (0,6%) y reacción en el lugar de la inyección (0,4%), ambos dentro de los 7 días posteriores a la dosis.

Se dispone de una comparación directa con palivizumab en un ensayo controlado de fase 2/3 que enroló pacientes (N= 925) con mayor riesgo de enfermedad grave, incluidos los extremadamente prematuros y aquellos con enfermedad pulmonar crónica o cardiopatía congénita. Sus hallazgos apuntan a una reducción del riesgo

de incidencia de infección por VRS atendida médicamente del 40% con nirsevimab en los primeros 5 meses (0,6% vs. 1,0% con palivizumab). Así pues, además de demostrar una eficacia mayor en niños de alto riesgo, la principal ventaja que incorpora nirsevimab es su pauta de dosis única, que puede administrarse antes o durante la temporada de circulación del VRS a todos los lactantes (se puede administrar con el resto de vacunas infantiles) y aporta una protección duradera por periodo de al menos 5 meses, mientras que palivizumab requiere una administración intramuscular al mes durante todo el periodo previsto de riesgo, lo que puede suponer un problema de adherencia, y su uso se restringe principalmente a bebés de alto riesgo nacidos pretérmino ( $\leq 35$  semanas). Aunque alcanzan niveles séricos similares, la capacidad neutralizante de nirsevimab frente al VRS es al menos 50 veces mayor que la de palivizumab.

En definitiva, la administración de nirsevimab parece haber cambiado el paradigma en el manejo estándar de la enfermedad por VRS y, de hecho, desde inicios de octubre de 2023 se han desarrollado amplias campañas de inmunización pasiva en diversas Comunidades Autónomas con este fármaco, con la previsión de que pudiera minimizar el impacto de la enfermedad por VRS en la población pediátrica, reduciendo sustancialmente la carga sanitaria y socio-económica (Fernández-Moriano, 2023). Los resultados preliminares que se van divulgando apuntan a que las previsiones se están cumpliendo: aunque con diferencias por territorios, se han alcanzado coberturas elevadas de inmunización de menores de 6 meses ( $> 80\%$ ), con cifras de reducción de hospitalizaciones por VRS que superan el 70% y alcanzan el 90%. Pese a todo, se espera que la llegada de una vacuna preventiva y su incorporación al calendario vacunal sea la herramienta que contribuya definitivamente a minimizar el impacto de la enfermedad por VRS.

4 Un análisis con una mayor muestra de pacientes de este último estudio (N= 3012) tuvo resultados más reveladores, con una reducción vs. placebo del 76% del riesgo relativo de infección atendida médicamente, del 77% en las que requerían hospitalización y del 79% en los casos muy graves.

## Acción y mecanismo

La nueva vacuna frente al VRS es una vacuna de proteínas recombinantes que contiene dos antígenos F virales estabilizados en conformación prefusión, que representan a los subgrupos A y B del virus. Su mecanismo de acción es compartido con el de otras vacunas: la administración intramuscular de los antígenos virales induce una respuesta inmunitaria basada fundamentalmente en la producción de anticuerpos neutralizantes que bloquean la infección celular por los viriones. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado para su administración en dosis única intramuscular, siguiendo las recomendaciones oficiales, para la protección pasiva frente a la enfermedad del tracto respiratorio inferior causada por el VRS en los lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de

edad tras la inmunización materna durante el embarazo (por transferencia transplacentaria de anticuerpos neutralizantes) y para la inmunización activa de personas de 60 años de edad y mayores para la prevención de la enfermedad por VRS.

Durante la entrada del VRS en las células huésped la proteína de fusión viral trimérica (glicoproteína F) se reorganiza desde una conformación de prefusión a una posfusión, periodo durante el que se fusionan las membranas de la célula viral y del huésped. Los datos estructurales muestran que la conformación F posfusión, frente a la que se han dirigido sin éxito otros candidatos vacunales en investigaciones anteriores, es muy diferente de la conformación de prefusión predominante en los viriones; no obstante, la

proteína F prefusión tiene una conformación metaestable que necesita estabilizarse para que sea útil como antígeno vacunal. Además, conviene citar que la proteína F de los subgrupos virales A y B tiene una homología de aproximadamente el 90%, por lo que los anticuerpos neutralizantes frente a ella también muestran cierto grado de neutralización cruzada<sup>5</sup>.

La inmunogenicidad de la vacuna –y la idoneidad de los candidatos antigénicos– fue testada en distintos modelos animales (ratón, rata y macaco) durante el desarrollo preclínico, pudiéndose comprobar tanto la producción dosis-dependiente de anticuerpos neutralizantes tras la administración de una dosis como la protección frente a la infección por el VRS (EMA, 2023).

## Aspectos moleculares

Según se ha sugerido, la nueva vacuna se presenta como un liofilizado compuesto en igual proporción por el antígeno glicoproteína F del subgrupo A del VRS (genotipo Ontario) y el antígeno glicoproteína F del subgrupo B del VRS (genotipo Buenos Aires), ambos producidos por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino y estabilizados en conformación pre-

fusión. Estos antígenos carecen de las regiones transmembrana y de los tallos citoplasmáticos.

Ambas proteínas recombinantes han sido diseñadas para trimerizarse mediante la inclusión de un dominio plegable del bacteriófago T4 y se someten a una modificación postraduccional con tres eventos de escisión que eliminan el péptido

señal y escinden una secuencia de aminoácidos denominada p27, tras lo cual se generan dos péptidos, designados como F1 y F2, que se unen covalentemente y posteriormente se trimerizan para generar el antígeno F del VRS A o B, ambos con una masa molecular teórica en su forma trimérica de entre 174 y 196 KDa. El medicamento no incluye adyuvantes.

## Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y la seguridad clínicas de la nueva vacuna frente al VRS han sido adecuadamente evaluadas en su indicación y pauta aprobadas en dos ensayos pivotaes de fase 3, el estudio

1 –**estudio MATISSE**– en lactantes desde el nacimiento a cuyas madres se les administró el medicamento y el estudio 2 –**estudio RENOIR**–, en personas de 60 años de edad y mayores

tratadas para conseguir la inmunización activa.

El primero de los estudios tuvo un diseño multicéntrico y multinacio-

<sup>5</sup> La mayoría de las diferencias de secuencia entre las glicoproteínas F maduras de los subgrupos se concentran en los epítomos específicos de prefusión que provocan la mayoría de las respuestas de anticuerpos protectores y neutralizantes del VRS.

nal (18 países de los 5 continentes), aleatorizado (1:1), doblemente ciego y controlado por placebo, e incluyó a un total de 7392 mujeres gestantes de menos de 50 años con embarazos únicos sin complicaciones, quienes fueron asignadas al azar al brazo de la vacuna (n= 3695) o al control (n= 3697). Su objetivo primario fue el de evaluar la eficacia vacunal de una dosis única del medicamento –entendida como la reducción del riesgo relativo en el brazo experimental frente a placebo– en la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VRS<sup>6</sup> en niños pequeños nacidos de madres que lo recibieron entre las semanas 24 y 36 de gestación; se evaluó en paralelo la incidencia tanto de enfermedad con asistencia médica como de enfermedad grave con asistencia médica, ocurridas en cuatro puntos temporales tras el nacimiento (días 90, 120, 150 y 180).

Las características demográficas y clínicas basales estuvieron equilibradas entre brazos y destacan las siguientes: la raza mayoritaria fue la blanca (65%, frente al 20% de personas de raza negra o afroamericana y 29% de hispana), la mediana de edad fue de 29 años (rango 16–45, solo un 4% tenía menos de 20 años), la mediana de la edad gestacional a la administración fue de 31 semanas (intervalo de 24 a 36 semanas) y la mediana de la edad gestacional del lactante al nacer fue de 39 semanas (intervalo de 27 a 43).

Con datos de 3495 bebés desde el nacimiento y hasta los 6 meses evaluables en el brazo experimental y 3480 en el brazo placebo, los resultados divulgados (Kampmann *et al.*, 2023) ponen de manifiesto una eficacia elevada y estadísticamente significativa favorable a la vacuna frente a enfermedad grave, que alcanzó una protección del **81,8%** (IC<sub>99,5%</sub>: 40,6–96,3) a los 90 días tras el nacimiento (6 casos

confirmados en el brazo de la vacuna vs. 33 con placebo). Aunque se reducía ligeramente con el tiempo, esa eficacia protectora se mantuvo en el entorno del 70% tras 6 meses: fue del 73,9% (IC<sub>97,6%</sub>: 45,6–88,8) a los 120 días (12 vs. 46 casos), del 70,9% (IC<sub>97,6%</sub>: 44,5–85,9) a los 150 días (16 vs. 55 casos) y del **69,4%** (IC<sub>97,6%</sub>: 44,3–84,1) a los 180 días (19 vs. 62 casos).

Si se consideran todos los casos de enfermedad del tracto respiratorio inferior con asistencia médica causada por el VRS, con independencia de su gravedad, las tasas de eficacia vacunal son algo inferiores, pero también sostenidas en el tiempo: tasa de eficacia del **57,1%** (IC<sub>99,5%</sub>: 14,7–79,8) a los 90 días tras el nacimiento (24 casos confirmados en el brazo de la vacuna vs. 56 con placebo), del 56,8% (IC<sub>97,6%</sub>: 31,2–73,5) a los 120 días (35 vs. 81 casos), del 52,5% (IC<sub>97,6%</sub>: 28,7–68,9) a los 150 días (47 vs. 99 casos) y del 51,3% (IC<sub>97,6%</sub>: 29,4–66,8) a los 180 días (57 vs. 117 casos). Los resultados tras 3 meses, aunque no alcanzaron los criterios prefijados de significación estadística (margen de > 20% en el intervalo) permiten concluir la superioridad de la vacunación materna sobre la no vacunación.

Cabe destacar que se realizó un análisis *post-hoc* según la edad gestacional materna que reveló que la eficacia vacunal es mayor si se administra más tarde dentro del intervalo admisible del embarazo (de 30 a 36 semanas) en comparación con su administración más al principio del embarazo (de 24 a 30 semanas). Así, se vio que, frente a la enfermedad grave del tracto respiratorio inferior a los 180 días, la eficacia vacunal fue del 78,1% en los niños nacidos de mujeres vacunadas en ese periodo tardío del embarazo frente al 57,2% en el grupo de hijos de vacunadas al principio de la gestación. De forma similar, frente a la enfermedad con asistencia médica –sin considerar

gravedad– la eficacia a los 180 días fue del 62,4% y del 30,9%, respectivamente (AEMPS, 2023).

Por su parte, el estudio RENOIR, aún en marcha, tiene un diseño similar, esto es, multicéntrico y multinacional (7 países de 4 continentes), aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, pero difiere en su objetivo primario y el perfil de pacientes incluidos: evaluar en personas de 60 años de edad y mayores la eficacia vacunal en términos de reducción del riesgo relativo del primer episodio de enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VRS en comparación con placebo en la primera temporada del VRS. Nótese que la definición de enfermedad de vías respiratorias bajas<sup>7</sup> varía ligeramente respecto al estudio en lactantes.

Un total de 34 284 participantes inmunocompetentes (la inmunodepresión fue un criterio de exclusión) fueron asignados al azar a recibir la nueva vacuna (n= 18 488) o placebo (n= 18 479), estratificados por edad (el 63% tuvieron entre 60 y 69 años, un 32% tuvo entre 70 y 79, y un 5%, 80 o más años). Con un buen equilibrio entre los brazos de tratamiento en cuanto a características basales de los pacientes, es preciso citar que, entre quienes recibieron la vacuna, el 51% eran hombres, el 80% de raza blanca (solo el 12% eran negros o afroamericanos), la mediana de edad se situó en 67 años (rango 59–95 años), y el 52% de los participantes tenía alguna enfermedad crónica preexistente, sobre todo patologías cardiopulmonares estables (16%), en particular asma (9%), EPOC (7%) o insuficiencia cardíaca congestiva (2%).

Los resultados de un estudio intermedio con fecha de corte de julio de 2022 (Walsh *et al.*, 2023) concuerdan con los posteriormente recogidos –1 año de seguimiento– en ficha técnica (AEMPS, 2023) y ambos respaldan una eficacia

6 Se definió "enfermedad asociada a VRS" como visita médica por una infección con diagnóstico microbiológico confirmado (por RT-PCR) y presencia de al menos uno de los siguientes síntomas: respiración acelerada, saturación de O<sub>2</sub> < 95% y tiraje de la pared torácica. Se consideró "enfermedad grave" si, además de los anteriores, cumplía alguno de estos criterios: respiración muy rápida, saturación de O<sub>2</sub> < 93%, oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica, ingreso en la UCI de > 4 h o falta de respuesta/inconsciencia.

7 La enfermedad asociada al VRS en adultos mayores se definió como enfermedad con diagnóstico microbiológico confirmado por RT-PCR con ≥ 2 o ≥ 3 de los siguientes síntomas en los 7 días posteriores al debut clínico y de > 1 día de duración: aparición o aumento de la tos, sibilancias, producción de esputo, dificultad para respirar o taquipnea.

vacunal estadísticamente significativa para el nuevo medicamento en la reducción de la enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VRS. Con el mayor seguimiento, se verificó un primer episodio con al menos 2 síntomas en 15 participantes del brazo experimental frente a 43 participantes en el grupo control, lo que se traduce en una eficacia vacunal frente a placebo del **65,1%** (IC<sub>95%</sub>: 35,9-82,0). Esa eficacia fue aún mayor si se consideran los primeros episodios con presencia de al menos 3 síntomas (más severa): se vieron 2 casos en el brazo de la vacuna y 18 en el de placebo, resultando en una protección del **88,9%** (IC<sub>95%</sub>: 53,6-98,7). Los hallazgos apuntan a una eficacia preventiva sustancial desde el día 15 posvacunación.

Desde el punto de vista de la **seguridad**, la evidencia más robusta disponible deriva de un total de 3682 mujeres embarazadas de 24 a 36 semanas de gestación y de 18 575 personas de  $\geq 60$  años que han recibido

una dosis de la vacuna en estudios de fase 3. En base a ello, el perfil toxicológico del nuevo fármaco puede considerarse benigno, pues no se han detectado señales preocupantes en ninguno de los grupos poblacionales en que se ha aprobado.

De hecho, en las mujeres embarazadas vacunadas y en sus hijos (bebés y niños de hasta 2 años) se registró una tasa de eventos adversos muy similar a la vista con placebo: en el primer mes tras la inyección o el nacimiento su incidencia fue del 14% en las madres y del 37% de los bebés en el grupo experimental, y del 13% y el 35%, respectivamente, el grupo control. En las mujeres vacunadas sobresalen por su frecuencia el dolor en el sitio de administración (41% vs. 10%), cefalea (31% vs. 28%) y mialgia (27% vs. 18%); la mayoría de las reacciones adversas locales y sistémicas (entre las sistémicas destaca la fatiga) fueron de intensidad leve a moderada y remitieron en los 2-3 días posteriores a su aparición.

La vacunación no se ha asociado con un mayor riesgo de partos prematuros ni de bajo peso al nacer.

Por último, en la población de adultos mayores de al menos 60 años la reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue dolor en el lugar de vacunación (12%), que sí fue más incidente que con placebo (7%), si bien la notificación de eventos adversos sistémicos fue igual en ambos grupos (27% con la vacuna vs. 26% con placebo); la cefalea y la mialgia también tuvieron una incidencia notable ( $> 10\%$ ), pero similar a placebo. De nuevo, la amplia mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada (solo el 2,3% de pacientes en ambos grupos reportó algún evento adverso grave) y autolimitadas, remitiendo en 1-2 días; de hecho, solo el 1,4% de los pacientes que recibieron la vacuna (vs. 1% con placebo) experimentó algún evento adverso relacionado con la inyección hasta 1 mes posterior.

## Aspectos innovadores

La nueva vacuna frente al VRS está basada en la tecnología de proteínas recombinantes: consta de dos antígenos F virales estabilizados en conformación prefusión, que representan a los subgrupos A y B del virus, y que han sido específicamente diseñados para trimerizarse. Comparte, pues, mecanismo de acción con otras vacunas similares aprobadas frente a otros patógenos: la exposición a los antígenos virales induce una respuesta inmunitaria basada fundamentalmente en la producción de anticuerpos neutralizantes que bloquean la infección celular por los viriones. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado en la UE para su administración en dosis única intramuscular, siguiendo las recomendaciones oficiales, para la protección pasiva frente a la enfermedad del tracto respiratorio inferior causada por el VRS en los lactantes desde el nacimiento

hasta los 6 meses de edad tras la inmunización materna durante el embarazo (por transferencia transplacentaria de anticuerpos neutralizantes) y para la inmunización activa de personas de 60 años de edad y mayores para la prevención de la enfermedad por VRS.

La inmunoprotección pasiva en niños pequeños al menos hasta los 6 meses de vida se ha contrastado en un ensayo pivotal de adecuado diseño (fase 3, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado por placebo), en que hasta un total de 3695 embarazadas menores de 50 años recibieron la vacuna. A partir de datos desde el nacimiento de casi 3500 lactantes nacidos de esas mujeres, se observó que, en comparación con los nacidos de madres a quienes se inoculó un placebo (n= 3697), la eficacia vacunal fue estadísticamente significativa.

De hecho, alcanzó el 82% frente enfermedad grave de vías respiratorias bajas por VRS a los 3 meses del nacimiento y, a pesar de que se reducía ligeramente con el tiempo, la reducción del riesgo frente a placebo se mantuvo significativa a los 180 días desde el nacimiento, cuando se verificó una eficacia vacunal algo mayor del 69%. Si se consideran todos los casos de enfermedad por VRS que requirieron asistencia médica, con independencia de su severidad, el rango de protección decae hasta el 57% a los 3 meses del nacimiento y al 51% a los 6 meses; pese a no alcanzar significación estadística en el primer punto temporal, se corrobora la superioridad de la vacunación materna sobre la no vacunación.

De modo interesante, un análisis posterior sugirió la conveniencia de vacunar a las madres entre

las semanas 30 y 36 del embarazo (cuando hay una mayor transferencia de anticuerpos maternos a través de la placenta), pues se vieron mejores datos de protección frente a enfermedad grave (78% a los 6 meses) que si se las vacunaba entre las semanas 24 y 30 (57%).

Por ciertas experiencias previas con vacunas de virus inactivados, hay consenso entre los expertos en torno a la idea de que esta vacuna basada en proteínas podría no ser adecuada para la inmunización primaria de niños que no han tenido contacto previo con el VRS, ante la posible necesidad de varias dosis y, en especial, por el riesgo de que pudiera asociarse con una mayor gravedad de la enfermedad. En cambio, todas las mujeres embarazadas se habrán expuesto previamente al virus, no previéndose ningún riesgo de empeoramiento de la enfermedad por la vacunación, y, además, la estrategia de vacunar a las gestantes para conseguir una inmunoprotección a corto plazo tras el nacimiento ha sido confirmada para los casos de tétano o tos ferina. Todo ello justifica la conveniencia de la administración de la vacuna durante el embarazo a fin de que haya transferencia de anticuerpos neutralizantes (IgG) frente al VRS a los fetos antes del nacimiento.

Otro amplio estudio pivotal de similar diseño (fase 3, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado por placebo), aún en marcha, ha sustentado su aprobación para la inmunización activa de adultos mayores inmunocompetentes de al menos 60 años de edad (N= 34 284; más de la mitad con alguna enfermedad crónica preexistente). Sus resultados más actualizados ponen de manifiesto una eficacia superior a placebo en la protección frente a la enfermedad por VRS en la primera temporada de exposición al virus. Se verificó un episodio con al

menos 2 síntomas en 15 participantes del brazo experimental frente a 43 en el grupo control, lo que se traduce en una eficacia vacunal del 65%; esa eficacia fue aún mayor si se consideran los primeros episodios con presencia de al menos 3 síntomas (más severa), alcanzando el 89% (2 casos confirmados vs. 18 con placebo).

Por otra parte, el perfil toxicológico del nuevo medicamento parece bien caracterizado –en los dos grupos poblacionales contemplados en su indicación– y relativamente benigno, con buena tolerabilidad. En líneas generales la tasa de eventos adversos sistémicos registrados con la vacuna fue similar a placebo tras 1 mes desde la administración o el nacimiento (14% en embarazadas vacunadas, 37% en sus hijos recién nacidos, y 27% en adultos mayores), siendo casi todas las reacciones adversas tanto locales como sistémicas de intensidad leve a moderada y autolimitadas, pues desaparecen tras 1-3 días. En mujeres gestantes las reacciones adversas más frecuentes fueron dolor en el sitio de administración (41%), cefalea (31%) y mialgia (27%), mientras que en los adultos de al menos 60 años predominó también dolor en el lugar de vacunación (12%), todas ellas clínicamente manejables.

En ausencia de comercialización de otras vacunas (en su concepto clásico) específicas frente al VRS, se trata del primer medicamento aprobado y deberá considerarse como la opción preferente para su administración en embarazadas –en el tercer trimestre de gestación y preferiblemente a partir de la semana 30– y adultos de edad avanzada, en quienes favorece una potenciación de los títulos de anticuerpos neutralizantes frente al VRS que permitirá reducir la inci-

dencia y gravedad de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores asociada al virus. Puede suponer un cambio importante en la epidemiología de la enfermedad, en especial si llega a incorporarse al calendario vacunal de la vida adulta<sup>8</sup>: puede contribuir sustancialmente a reducir la carga sanitaria y socioeconómica de una enfermedad que causa 1 de cada 10 hospitalizaciones en menores de 5 años y hasta > 270 000 hospitalizaciones anuales de adultos mayores de 60 años en la UE.

No obstante, hay ciertas limitaciones de la evidencia que deben ser tenidas en cuenta, sobresaliendo el hecho de que no se ha establecido aún la necesidad de revacunación, bien en embarazos posteriores o bien tras un cierto periodo de tiempo (incluso repetidamente en cada temporada de circulación del virus) en que se pueda perder la inmunoprotección. Además, hay que recordar que el mayor cambio de paradigma en la lucha contra el VRS lo ha protagonizado nirsevimab, de reciente inicio de comercialización y el cual se está administrando masivamente a niños menores de 6 meses durante la primera temporada de exposición al virus; con una reactogenicidad leve y buen perfil de seguridad, este biofármaco probó en ensayos clínicos una eficacia importante tanto en lactantes moderadamente o muy prematuros (edad gestacional de > 29 semanas) como en lactantes nacidos a término o prematuros tardíos, y en vida real está aportando reducciones muy notables (> 70%) de las hospitalizaciones por bronquiolitis en estos bebés.

8 Su uso podría llegar a extenderse si se obtuvieran resultados positivos de los estudios ahora en curso sobre su administración en niños a partir de 2 años y en adultos a partir de 18 con mayor riesgo de contraer la enfermedad por presentar afecciones médicas subyacentes, incluidos pacientes con asma, diabetes o EPOC, y también en inmunodeprimidos.



# Valoración

## Proteínas del VRS

▼ **ABRYSVO®** (Pfizer)

**Grupo Terapéutico (ATC):** J07BX05. OTRAS VACUNAS ANTIVIRALES. VACUNAS FRENTE AL VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO.

**Indicaciones autorizadas:** protección pasiva frente a la enfermedad del tracto respiratorio inferior causada por el virus respiratorio sincitial (VRS) en los lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad tras la inmunización materna durante el embarazo; e inmunización activa de personas de 60 años de edad y mayores para la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior causada por el VRS.

**INNOVACIÓN IMPORTANTE**  
(\*\*\*)

Aportación sustancial a la terapéutica estándar.

## Bibliografía

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica de Abrysvo® (proteínas del VRS). 2023. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1231752001/FT\\_1231752001.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1231752001/FT_1231752001.html.pdf).

**European Medicines Agency (EMA).** Abrysvo®. European Public Assessment Report (EPAR). 2023. EMA/351226/2023. Disponible en: [https://ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abrysvo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abrysvo-epar-public-assessment-report_en.pdf).

**Fernández Moriano C.** Nirsevimab (▼Beyfortus®) en enfermedad por virus respiratorio sincitial. *Panorama Actual Med.* 2023; 47(467): 1057-64.

**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; 388(16): 1451-64. DOI: 10.1056/NEJMoa2216480.

**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. DOI: 10.1056/NEJMoa2213836.