

## ¿Qué hay de nuevo en pediatría de AP?

# Vacuna frente al virus respiratorio sincitial. ¿Más pronto que tarde?

Antonio Iofrío de Arce

CS El Ranero. Murcia. España.

## INTRODUCCIÓN

Uno de los principales programas preventivos en términos de salud es el de la vacunación. Los métodos clásicos de obtención de vacunas mediante atenuación o inactivación han conseguido eliminar o erradicar enfermedades, pero hay otro amplio grupo de enfermedades causadas por patógenos complejos que no pueden ser abordados por estos métodos tradicionales, como el virus respiratorio sincitial (VRS).

En los últimos 30 años, los importantes avances en campos como la inmunología, la genómica, la bioinformática, la ingeniería genética o la nanotecnología, entre otros, han favorecido que se estén utilizando nuevos enfoques en el desarrollo de vacunas, como la identificación y selección de epítomos antigénicos, la potenciación de la respuesta inmunitaria gracias a nuevos adyuvantes, nuevas plataformas como las vacunas recombinantes de vectores o las de ácidos nucleicos, vacunas específicas para un grupo etario concreto o con una condición determinada como la inmunosupresión o receptores de trasplantes, o la búsqueda de nuevas vías de administración.

Actualmente hay en desarrollo más de 150 nuevas vacunas frente a enfermedades infecciosas que causan gran morbimortalidad. El Comité Asesor de Vacunas de la AEP acaba de añadir un nuevo capítulo a su Manual de Vacunas en línea, dedicado a las vacunas del futuro<sup>1</sup>.

## ¿QUÉ ES IMPORTANTE CONOCER DE LA ESTRUCTURA DEL VRS?

Para entender la diana antigénica del VRS sobre la que se

centran los principales ensayos con vacunas o anticuerpos monoclonales es preciso conocer algo de su estructura.

Pertenece al género *Orthopneumovirus*, familia *Pneumoviridae*. Tiene dos grupos antigénicos principales de cepas, A y B, y múltiples genotipos dentro de los dos grupos. Estructuralmente consta de una nucleocápside en el interior de la cual se aloja el ARN viral, y una envoltura lipídica, donde se anclan 3 proteínas de membrana: la glucoproteína G (de adhesión), la glucoproteína F (de fusión) y la proteína SH. Las proteínas G y F son las únicas capaces de inducir anticuerpos neutralizantes, si bien F es la diana preferida para el desarrollo de vacunas, anticuerpos monoclonales y antivirales, ya que juega un papel esencial en la entrada viral a la célula huésped, está altamente conservada dentro y entre los subtipos A y B del VRS, y debido a sus 5 sitios antigénicos (Ø, II, III, IV y V) provoca la producción de altas concentraciones de anticuerpos neutralizantes (más del 90% de estos se dirigen contra esta proteína).

La glucoproteína F, a su vez, se puede presentar adoptando dos conformaciones espaciales diferentes en el mismo virus:

- Prefusión (pre-F): el virus adopta una forma filamentosas, convirtiéndole en altamente infectivo. De los 5 principales sitios de neutralización, Ø y V son los más expuestos en superficie, siendo por tanto los anticuerpos que inducen esta conformación los más potentes tanto en términos de neutralización como de avides.
- Posfusión (pos-F): el virus adopta una configuración esférica, con pérdida de los sitios antigénicos superiores sensibles a la neutralización Ø y V, siendo más resistente a los anticuerpos. Una vez plegada, no puede volver a la configuración pre-F.

**Cómo citar este artículo:** Iofrío de Arce A. Vacuna frente al virus respiratorio sincitial. ¿Más pronto que tarde? Form Act Pediatr Aten Prim. 2021;14(1):39-41.

## PAPEL DE LA VACUNACIÓN EN EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD

Después de 60 años de investigación, no existe todavía una vacuna autorizada. Se han planteado diferentes estrategias vacunales dirigidas a determinados grupos de población<sup>2</sup>: embarazadas, lactantes menores de 6 meses, niños entre 6 y 24 meses, y personas mayores de 65 años, este último debido a la demostración del importante papel que también desempeña este virus en las enfermedades respiratorias del adulto.

Hasta la fecha, las estrategias de prevención contra la infección por VRS se basan en medidas higiénicas (lavado de manos, desinfección de objetos y superficies, uso de mascarillas en caso de síntomas) e inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales frente a la proteína F del VRS (palvizumab, motavizumab, ravulizumab). Estos han demostrado disminuir las tasas de hospitalización por VRS, aunque no reducen la estancia hospitalaria, la necesidad de oxigenoterapia o ventilación mecánica ni la mortalidad, a lo que se añade su elevado coste. En consecuencia, solo están indicados en algunos pacientes de mayor riesgo (prematuridad, enfermedades crónicas, etc.).

Para proteger al lactante de una infección grave por VRS, puede ser necesaria una estrategia combinada que utilice inmunización pasiva y activa, con vacunación materna durante la gestación, cuyo objetivo principal sería el potenciar los títulos de anticuerpos neutralizantes frente a VRS y su transferencia transplacentaria al feto, y la administración en el lactante de riesgo de anticuerpos monoclonales de vida media prolongada y alta potencia para el lactante, como el nirsevimab (MEDI8897, AstraZeneca/Sanofi Pasteur; ensayo de fase 3) vía intramuscular, en dosis única por temporada.

## VACUNAS EN ESTUDIO

Actualmente hay en marcha 18 ensayos clínicos con diferentes plataformas de vacunas y población diana a la que van dirigidas<sup>3,4</sup>:

1. **Vacunas proteicas:**
  - Subunidades de pre-F adyuvadas purificadas (embarazadas, personas mayores).
  - Basadas en partículas de pre-F (embarazadas, lactantes, personas mayores).
2. **Vacunas vivas atenuadas** (intranasal) o quimérica (subdérmica) (lactantes, recién nacidos).

3. **Vacunas recombinantes no replicantes** (vectores como adenovirus o el virus vaccinia Ankara modificado) (lactantes, personas mayores).

En fases preclínicas hay otros 16 ensayos con vacunas de estas mismas plataformas, además de dos vacunas de ARNm y una de virión completo inactivado.

La vacuna en fase más avanzada es la de nanopartículas de pre-F para embarazadas (ResVax, Novavax). Esta vacuna, con el apoyo de la Fundación Bill y Melinda Gates, cuenta con un ensayo en fase II en gestantes en el que se demostró que es bien tolerada, segura e inmunógena en las distintas formulaciones probadas. La vacuna indujo la seroconversión en más del 95% de las mujeres, que además se mantuvo hasta los 91 días posvacunación. Los resultados del ensayo PREPARE, estudio fase 3 realizado en varios países, aleatorizado y controlado con placebo, que incluyó a 4636 mujeres embarazadas, han sido<sup>5</sup>:

- Eficacia de la vacuna del 39,4% (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 5,3 a 61,2) contra la infección del tracto respiratorio inferior médicamente significativa por VRS en los primeros 90 días de vida (no se cumplió con el criterio de éxito preespecificado de un 60% de eficacia).
- Eficacia de la vacuna en los análisis secundarios del 48,3% (IC 95: -8,2 a 75,3) frente a la infección con hipoxemia grave y del 44,4% (IC 95: 19,6 a 61,5) frente a la hospitalización.
- Las reacciones locales en el lugar de la inyección fueron más comunes con la vacuna que con el placebo (40,7% frente a 9,9%), pero los porcentajes de otros eventos adversos fueron similares en los dos grupos.

Debido a la imposibilidad de lograr el resultado primario, de acuerdo con las recomendaciones de la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Novavax llevará a cabo un ensayo clínico adicional de fase 3 para confirmar la eficacia de esta vacuna.

Hay además otros dos ensayos de fase 3 en marcha, los dos con vacunas de subunidades pre-F en embarazadas: uno de GSK con 20 000 participantes (RSV MAT) y otro de Pfizer con 6900 participantes (RSVpreF). En febrero de 2021 se ha presentado un futuro ensayo de fase 3 en personas mayores de 60 años, con 1650 participantes (GSK, RSVPreF3 OA).

En niños pequeños hay actualmente tres estudios en fase 2: dos, ya finalizados y en espera de publicación de datos, de vacunas con vector de adenovirus (ChAd155-RSV, GSK; Ad26.RSVpreF, Janssen) en niños de 12 a 23 meses seropositivos a VRS, y uno en marcha con vacuna intranasal atenuada en niños de 6 a 18 meses (Sanofi).

En resumen, el enorme impacto de la infección por VRS y la ausencia de medidas terapéuticas eficaces hacen del desarrollo de la vacuna frente a este virus una prioridad global. Las distintas estrategias vacunales actualmente en investigación se centran en la vacunación de la embarazada con vacunas de subunidades pre-F, aunque existen otras en estudio que incluyen a lactantes, niños pequeños y personas mayores de 65 años.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vacunas del futuro. Manual de vacunas en línea de la AEP. En: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP) [en línea] [consultado el 24/03/2021]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-48>
2. Drysdale SB, Barr RS, Rollier CS, Green CA, Pollard AJ, Sande CJ. Priorities for developing respiratory syncytial virus vaccines in different target populations. *Sci Transl Med.* 2020;12:eaax2466.
3. Mejias A, Rodríguez-Fernández R, Oliva S, Peeples ME, Ramilo O. The journey to a respiratory syncytial virus vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125:36-46.
4. Biagi C, Dondi A, Scarpini S, Rocca A, Vandini S, Poletti G, *et al.* Current State and Challenges in Developing Respiratory Syncytial Virus Vaccines. *Vaccines (Basel).* 2020;8:672.
5. Madhi SA, Paed FC, Polack FP, Piedra PA, Munoz FM, Trenholme AA, *et al.* Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants. *N Engl J Med.* 2020;383:426-39.