

VSR: un futuro promisorio en vacunas

RSV: a promising future for vaccines

María Florencia Lucion^a, Mariana Viegas^b y Angela Gentile^a

RESUMEN

Las Infecciones Respiratorias Agudas Bajas (IRAB) persisten como una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en los países en vías de desarrollo, siendo el virus sincicial respiratorio (VSR) la principal causa de IRAB en bebés y niños pequeños a nivel mundial. Hasta el momento no existe terapia antiviral disponible ni vacuna eficaz aprobada para su prevención.

El único método de profilaxis contra VSR disponible es el Palivizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra la glicoproteína F que puede ser utilizado para prevenir la enfermedad severa en los grupos de alto riesgo, pero su alto costo y la necesidad de varias administraciones dificulta su uso. Hay aproximadamente un total de 60 estrategias entre vacunas y anticuerpos monoclonales humanizados contra el VSR en desarrollo, de las cuales 16 están en ensayos de Fase 1-3. El objetivo de esta revisión es describir las principales líneas de investigación vigentes.

Palabras clave: VSR, vacunas, pediatría.

ABSTRACT

Acute lower respiratory infections (ALRI) are one of the main causes of morbidity and mortality in developing countries, with the respiratory syncytial virus (RSV) being the most important cause of ALRI in infants and young children worldwide. So far there is no available antiviral therapy or effective vaccine approved for its prevention. The only available method of prophylaxis against RSV is Palivizumab, a humanized monoclonal antibody against the F glycoprotein that can be used to pre-

vent the severe disease in high-risk groups, but its high cost and the need for several administrations make its use difficult. Approximately 60 strategies between vaccines and humanized monoclonal antibodies against RSV are being developed, of which 16 are in Phase 1-3 trials. The aim of this review is to describe the main current lines of research in the field.

Key words: RSV, vaccines, pediatrics.

INTRODUCCIÓN

Las Infecciones Respiratorias Agudas (IRA) persisten como una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en los países en vías de desarrollo, siendo uno de los principales problemas de la salud pública.¹ En los menores de 5 años y principalmente en los lactantes, la bronquiolitis y la neumonía son los cuadros clínicos de infección respiratoria aguda baja (IRAB) más frecuentemente detectados. La etiología viral se presenta como la causa más prevalente, mientras que *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b presentan una menor incidencia en este grupo etario.²

Entre los patógenos virales más frecuentemente asociados a las IRAB se encuentran el virus sincicial respiratorio humano (VSR), los virus de parainfluenza humano tipo 1, 2 y 3 (HPIV1-3), adenovirus humano (HAdV), virus de influenza A y B (FluA y FluB), metapneumovirus humano (HMPV), coronavirus humano (HCoV), enterovirus (EV) y rinovirus (RV).^{3,4}

El VSR es la principal causa de IRAB en bebés

a. División Promoción y Protección de la Salud. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

b. Laboratorio de Virología (Área Secuenciación), Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

Correspondencia: María Florencia Lucion: flor_lucion@yahoo.com

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

y niños pequeños a nivel mundial.⁵ Se transmite por contacto directo e indirecto con secreciones nasales u orales. Estudios recientes han demostrado que los niños son los mayores responsables de la transmisión porque presentan las cargas virales más altas.⁶

Las reinfecciones pueden ocurrir a lo largo de la vida, siendo leves o asintomáticas en adultos, pero causando enfermedad severa en la población anciana.⁷ Por otra parte, el VSR es un importante patógeno para otros grupos de alto riesgo como los bebés prematuros pequeños, los lactantes con displasia broncopulmonar y las cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas.⁸

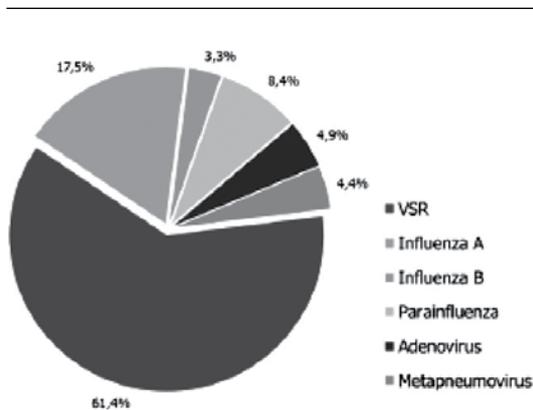
A nivel mundial, se estima que el VSR es responsable de 30 millones de episodios de IRAB y más de 50.000 muertes anuales en niños menores de 5 años de edad.⁵ En un estudio global sobre la mortalidad del VSR publicado recientemente y del

cual participamos, se estimó que este virus es responsable de un tercio de las muertes en el primer año de vida.⁹ En Argentina en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) SIVILA entre las semanas epidemiológicas (SE) 1 y 47 de 2017, en términos acumulados, de las 30.949 muestras positivas, el 61,4% correspondió al VSR (n= 18.738) y el 20,8% al grupo de virus Influenza (n= 6.349) (Figura 1).¹⁰

En la Tabla 1, se puede observar que el mayor número de muestras analizadas corresponde a los menores de 2 años. En este grupo etario, de las 20.148 muestras positivas, el 73,2% correspondieron a VSR (Figura 2).

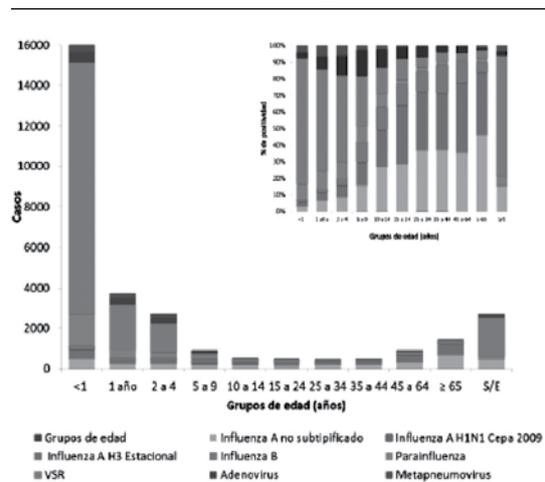
En países de clima templado como la Argentina, el virus circula estacionalmente, generalmente entre finales del otoño y principios de la primavera.

Figura 1. Distribución proporcional de virus respiratorios identificados. Argentina. SE1 a SE47 de 2017. N=30.494.



Fuente: Boletín Integrado de Vigilancia Ministerio de Salud de la Nación. Área de Vigilancia epidemiológica. | N° 391– SE 51 2017 | Página 36 de 98

Figura 2. Casos de virus respiratorios por grupo de edad. Se 1 a 47 de 2017. Argentina. N=28.367



Fuente: Boletín Integrado de Vigilancia Ministerio de Salud de la Nación. Área de Vigilancia epidemiológica. | N° 391– SE 51 2017 | Página 36 de 98.

Tabla 1. Casos y porcentajes de positividad según grupos de edad. SE1 a 47 de 2017. Argentina

Grupos de edad (años)	Muestras analizadas	Muestras positivas	% positividad	% positivos para influenza/total de positivos	% Positivos para Parainfluenza / total de positivos	% Positivos para VSR/ total de positivos	% Positivos para Adenovirus/ total de positivos	
Menores de 2	44123	20148	45,7%	8,1%	9,6%	73,2%	3,9%	
2 a 64	2 a 14	15251	4315	28,3%	29,5%	9,2%	41,4%	12,3%
	15 a 64	6131	2397	39,1%	82,6%	1,9%	6,1%	4,8%
Mayores de 65	3372	1507	44,7%	87,9%	2,2%	4,8%	1,1%	

Fuente: Boletín Integrado de Vigilancia Ministerio de Salud de la Nación. Área de Vigilancia epidemiológica. N° 391-SE 51 2017. Página 36 de 98.

ra.^{4,11} En el HNRG se lleva a cabo desde el 2000 la vigilancia epidemiológica activa de IRAB. En base a estos datos se estudiaron los factores asociados a letalidad por VSR en un periodo de 17 años. De un total de 14,836 pacientes incluidos en el estudio, 12,471 (84.3%) fueron analizados y de ellos el 44.7% (5581) tuvieron muestras respiratorias positivas; de éstas el VSR fue el agente etiológico predominante (81.4%, 4542/5581) mostrando un patrón epidémico estacional coincidiendo con los meses de temperatura promedio más baja y mayor humedad relativa (Figura 3).

Los pacientes afectados principalmente fueron los niños pequeños. Respecto de los factores de riesgo, se encontró que la desnutrición, la cardiopatía congénita, la enfermedad neurológica crónica y hospitalizaciones más prolongadas fueron los factores que se asociaron significativamente a la letalidad del virus.¹²

EL VIRUS

El VSR pertenece a la Familia *Pneumoviridae* con genoma ARN de sentido negativo, monocatenario, envuelto, no segmentado. Dicho genoma consta de 10 genes que codifican para 11 proteínas. Las glicoproteínas de superficie de fusión (F) y de unión (G) son los principales inductores de anticuerpos neutralizantes.

Existe un solo serotipo de VSR, pero se han clasificado dos subtipos antigénicos A y B mediante la utilización de diferentes paneles de anticuerpos monoclonales dirigidos contra las proteínas P, F y G.¹³ La mayor diferencia entre subtipos se encuentra en el ectodominio de la glicoproteína G, la cual

ha sido históricamente utilizada para caracterizar molecularmente al virus. Los brotes anuales de VSR son comúnmente causados por ambos subtipos, los cuales están clasificados en genotipos/linajes genéticos.

Desde el año 1999 se realiza en el Laboratorio de Virología de manera sistemática la caracterización genotípica del VSR que afecta a los pacientes internados en nuestro Hospital.

En los últimos años hemos observado cocirculación de ambos subtipos y predominio de linajes genéticos con duplicaciones en el ectodominio de la glicoproteína G (ON1 y BA).

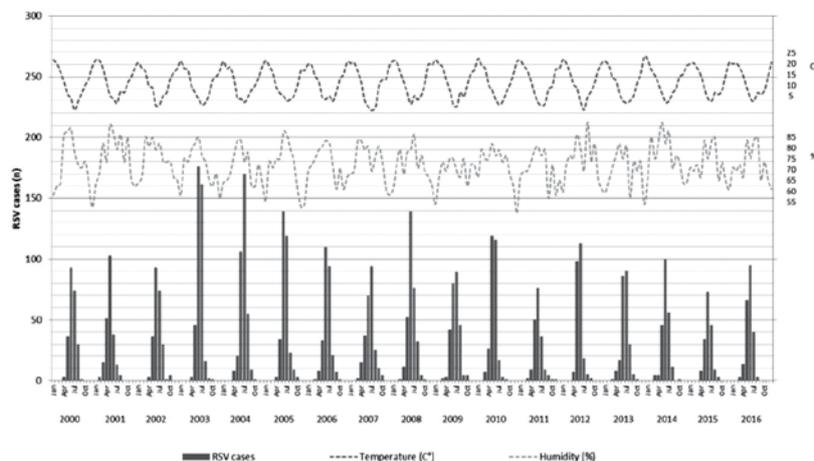
Para el caso del subtipo A, desde la primera detección de cepas del linaje ON1 en nuestro laboratorio en 2012, la frecuencia de ON1 ha ido aumentando hasta ser el único linaje genético detectado dentro del genotipo GA2 en 2014 continuando hasta el presente, esto concuerda con la prevalencia en la actualidad de dicho genotipo por sobre los demás en muchas partes del mundo, y que ha prevalecido rápidamente desde su descubrimiento en Canadá en el año 2010.¹⁴

Respecto del subtipo B, desde el año 1999 se detectan virus pertenecientes al genotipo BA, por haber sido descritos en Buenos Aires por primera vez ese año, y dentro de éste se lo ha subdividido en distintos genotipos (BA1-BA10). En nuestro laboratorio en los dos últimos años hemos detectado cepas del genotipo BA9 y del BA10 exclusivamente.¹⁵

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DEL VSR

Si bien las vacunas se encuentran entre las intervenciones de salud más rentables para las en-

Figura 3. Distribución estacional de virus respiratorios. Vigilancia epidemiológica de IRAB. HNRG. 2000-2016





fermedades infecciosas, todavía no hay ninguna disponible para el VSR. El tratamiento generalmente se reserva para pacientes con IRAB grave y, principalmente, consiste en oxígeno suplementario y ventilación mecánica, si fuera necesario. Los broncodilatadores, los corticosteroides y la ribavirina no han demostrado un beneficio claro en los ensayos controlados aleatorios y actualmente no se recomienda su uso en muchos países.¹⁶

Hasta el momento no existe terapia antiviral disponible ni vacuna eficaz aprobada para su prevención. El único método de profilaxis contra VSR disponible es el Palivizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra la glicoproteína F que puede ser utilizado para prevenir la enfermedad severa por este virus en los grupos de alto riesgo, pero su alto costo y la necesidad de varias administraciones dificulta su uso.^{8,17}

VACUNAS: UN POCO DE HISTORIA...

La primera estrategia de vacunación contra el VSR fue evaluada en bebés y niños pequeños en la década del '60 y se denominó FI-RSV. Consistía en un virus completo cultivado en tejidos, inactivado con formalina, con alumbre como adyuvante que se administraba por vía intramuscular. Esta vacuna no solo fue poco protectora, sino que predispuso a los niños vacunados a desarrollar una enfermedad exacerbada tras la infección posterior al ser expuestos en forma natural al VSR.

Como legado de la mala experiencia con la vacuna FI-RSV quedó la preocupación de que cualquier estrategia podría exacerbar la infección natural. Por ese motivo se detuvieron todos los proyectos destinados al desarrollo de vacunas contra el VSR durante más de 40 años, especialmente para la población pediátrica, hasta tanto no se explicara qué era lo que había sucedido con las mismas.

Sin embargo, hay algunas observaciones de esa experiencia que se han tenido en cuenta a lo largo de los años: los niños mayores no experimentaron la enfermedad exacerbada cuando fueron inmunizados con FI-RSV, lo que sugería que la infección previa establecería un patrón de respuesta inmune segura.

Desde esa experiencia fallida con la vacuna se han realizado numerosos trabajos para poder explicar las causas de tal falla. Todos apuntan al virus como desencadenante de una respuesta inmune patológica exuberante, aberrante y duradera.

Este concepto inmunopatogénico se ha desarrollado en gran parte a través de la experimentación con modelos de roedores de infección por VSR.¹⁸ Se cree que es el resultado de respuestas celulares exageradas de las células T de tipo 2 (Th2)¹⁸ a través de los efectos asesinos de las células T citotóxicas activadas¹⁹ y por el mimetismo de las quimiocinas inducidas por el virus.^{20,21}

Estudios inmunopatológicos en secciones pulmonares post mortem de aquellos niños con enfermedad exacerbada por VSR vacunados en los '60 demostraron un infiltrado eosinófilo pulmonar prominente que solidificó aún más este concepto inmunopatogénico de la enfermedad por VSR.²²

La disponibilidad de herramientas cada vez más poderosas que permitieron estudiar la respuesta inmune y la patogénesis de la enfermedad y la capacidad de construir una amplia variedad de vacunas utilizando diferentes plataformas de vacuna sugieren que una vacuna contra el VSR debería estar al alcance de la mano. De hecho, existen varias vacunas candidatas que están en investigación y desarrollo, y algunas de ellas están próximas a ser aprobadas.

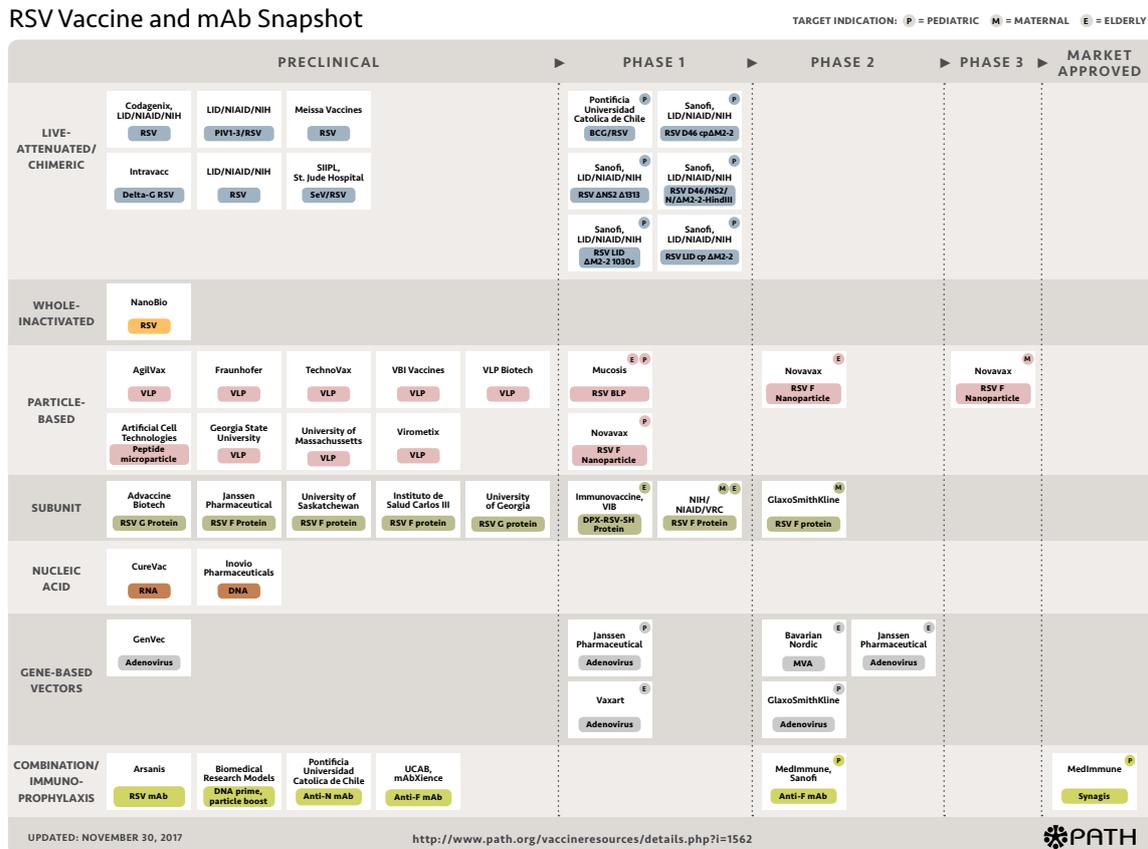
ESTRATEGIAS DE INMUNIZACIÓN EN DESARROLLO Y POBLACIONES BLANCO

Hay aproximadamente un total de 60 estrategias entre vacunas y anticuerpos monoclonales humanizados contra el VSR en desarrollo, de las cuales 16 están en ensayos de Fase 1-3 (*Figura 4*).²³

Las distintas estrategias de inmunización se basan en:

1. **Vacunas a virus atenuados/quiméricos:** son administradas por vía intranasal para replicar en el tracto respiratorio superior incluso en presencia de anticuerpos maternos y así estimular la inmunidad de mucosas, que es importante para impedir la replicación del VSR.²⁴ Estas vacunas están dirigidas a la población comprendida entre los seis meses y cinco años de vida, son no solo para prevenir la enfermedad severa en esta población sino también para disminuir la transmisión a los niños más pequeños y a los ancianos debido al efecto de "inmunidad de rebaño".
2. **Vacunas a subunidad:** incluyen proteína F completa en sus estados pre y post fusión en formulaciones con y sin adyuvantes. Están dirigidas a las poblaciones ancianas para prevenir enfermedades graves y a las mujeres

Figura 4. Resumen de las vacunas y anticuerpos monoclonales contra VSR que se encuentran actualmente en distintas fases de desarrollo a nivel mundial.



- embarazadas para estimular la inmunidad preexistente a fin de aumentar la transferencia transplacentaria de anticuerpos específicos del VSR a los lactantes.
- 3. Vacunas basadas en partículas:** incluyen las VLP (del inglés *virus like particles*, partículas similares a virus), virosomas y nanopartículas. Si bien estas vacunas están dirigidas a proteger ancianos, niños y embarazadas, la estrategia de inmunización materna basada en nanopartículas, es la única que se encuentra actualmente en ensayos clínicos de fase 3.
 - 4. Vacunas basadas en vectores:** incluyen vectores replicativos de alfavirus, adenovirus y virus vaccinia Ankara modificado (MVA) que codifican para los antígenos de superficie del VSR. Estos vectores están dirigidos a poblaciones pediátricas y ancianos.
 - 5. Vacunas basadas en ácidos nucleicos:** utilizan ADN plasmídico o ARN mensajero que codifican para antígenos de superficie de VSR y están dirigidas a proteger a las poblaciones

- tanto pediátricas como ancianas. Actualmente se encuentran en fase preclínica de estudio.
- 6. Anticuerpos monoclonales humanizados:** se está desarrollando una versión modificada del anticuerpo monoclonal D25, que es específica para el epítopo neutralizante en el sitio antigénico Fi (Ø) en la conformación pre-fusión de la proteína F como estrategia de profilaxis pasiva en poblaciones pediátricas. Las modificaciones genéticas realizadas sobre el mismo y que aumentan la potencia y la vida media pueden proporcionar protección para una temporada completa de VSR con una sola dosis.
Todas estas estrategias de inmunización están diseñadas para disminuir la gravedad de enfermedad al reducir la carga viral en el tracto respiratorio inferior.

ESTADO ACTUAL DE LAS ACTIVIDADES DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS

Mientras que los anticuerpos contra la pro-



teína F tienen reactividad cruzada a través de los subtipos A y B del VSR, los anticuerpos contra la proteína G lo son mucho menos.

Sin embargo, los anticuerpos dirigidos a la región central conservada de G deberían funcionar para ambos subtipos. El éxito de la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales contra la glicoproteína F de VSR (palivizumab y motavizumab) que se unen al sitio antigénico II de la proteína F, ha llevado a muchos desarrolladores a centrarse en esta proteína como un inmunógeno primario.

Los desarrolladores de vacunas preclínicas incluyen compañías farmacéuticas, agencias gubernamentales, instituciones académicas y organizaciones de biotecnología dirigidas a las poblaciones mencionadas anteriormente.

Novavax se encuentra actualmente desarrollando un estudio con vacunas a nanopartículas en fase 3 destinada a inmunización materna, fase 2 para la población de edad avanzada y fase 1 para la población pediátrica.

GlaxoSmithKline, también está probando una vacuna a subunidad para inmunización materna y una basada en vectores adenovirales para inmunización pediátrica ambas en fase 2. Bavarian Nordic se encuentra en fase 2 con sus vacunas basadas en vectores MVA.

Janssen Pharmaceutical, Vaxart, Sanofi, Pontificia Universidad Católica de Chile, LID/NIAID/NIH y otros presentan estudios preclínicos y en fase I y distintas estrategias, entre ellos virus atenuados.

Por último, MedImmune está evaluando un anticuerpo monoclonal contra la proteína F de vida media extendida dirigido contra el sitio antigénico Fi (\emptyset) identificado recientemente para proteger a los bebés durante su primera temporada de VSR con una sola dosis, lo que podría proporcionar una alternativa a la inmunización materna.

CONSIDERACIONES FINALES

La necesidad clínica aún no satisfecha de poder prevenir la enfermedad severa por VSR ha sido reconocida globalmente por investigadores, fundaciones y la industria farmacéutica. Estos factores han acelerado el desarrollo de vacunas contra el VSR a un ritmo sin precedentes, y ésta es una buena noticia.

En este sentido, la OMS ha designado el desarrollo de la vacuna para el VSR como una prioridad, y estima que la misma estará disponible comercialmente en los próximos 5-10 años.²⁵

BIBLIOGRAFÍA

1. Benguigui Y, Antuñaño FJL, Schmunis G, et al. Infecciones respiratorias en niños. OPS. 1997. En: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/3093>.
2. American Academy of Pediatrics. Respiratory Syncytial Virus. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015.P.667-76.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859):2095-128.
4. Viegas M, Barrero PR, Maffey AF, et al. Respiratory viruses seasonality in children under five years of age in Buenos Aires, Argentina: a five-year analysis. *J Infect* 2004; 49(3):222-8.
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; 390(10098):946-58.
6. DeVincenzo JP, Wilkinson T, Vaishnav A, et al. Viral Load Drives Disease in Humans Experimentally Infected with Respiratory Syncytial Virus. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(10):1305-14.
7. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, et al. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005; 352(17):1749-59.
8. Fernandez Jonusas S, Albas Maubett D., Satragno D. et al. Recommendations for palivizumab use. Update 2015 *Arch Argent Pediatr* 2016;114(1):84-8.
9. Scheltens NM, Gentile A, Lucion MF, et al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Health* 2017; 5(10):e984-e991.
10. Boletín Integrado de Vigilancia Ministerio de Salud de la Nación. Área de Vigilancia epidemiológica. N° 391- SE 51, 2017.P.36 de 98.
11. Lucion MF, Juárez MV, Viegas M, et al. Virus respiratorio sincicial. Patrón clínico epidemiológico en niños internados en un hospital pediátrico durante los años 2000-2013. *Arch Argent Pediatr* 2014; 112(5):397-404.
12. Gentile A, Lucion MF, Juárez MV, et al. Respiratory Syncytial Virus lethality related factors: 17 years of active epidemiological surveillance in Buenos Aires Children's Hospital. Trabajo presentado como Póster en el 4th RESVINET meeting, RSV Vaccines for The World conference. Málaga, España. 2017.
13. Pangesti KNA, Abd El Ghany M, Walsh MG, et al. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus. *Rev Med Virol* 2018; 28:1-11.e1968.
14. Viegas M, Goya S, Mistchenko AS. Sixteen years of

- evolution of human respiratory syncytial virus subgroup A in Buenos Aires, Argentina: GA2 the prevalent genotype through the years. *Infect Genet Evol* 2016; 43:213-21.
15. Rojo GL, Goya S, Orellana M, et al. Unravelling respiratory syncytial virus outbreaks in Buenos Aires, Argentina: Molecular basis of the spatio-temporal transmission. *Virology* 2017; 508:118-26.
 16. Diagnosis and Management of Bronchiolitis Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. American Academy of Pediatrics Organizational Principles to Guide and Define the Child Health Care System and/or Improve the Health of All Children Downloaded from <http://pediatrics.aappublications.org/>
 17. Castellano VE, Umido V, Gentile A, et al. Evaluación del Programa Nacional de Palivizumab en un Hospital Pediátrico durante los años 2014-2016. Recorrida de póster digital. 38° Congreso Argentino de Pediatría, organizado por la Sociedad Argentina de Pediatría. 2017. Córdoba. Argentina.
 18. Russell CD, Unger SA, Walton M, Schwarze J. The Human Immune Response to Respiratory Syncytial Virus Infection. *Clin Microbiol Rev* 2017 Apr; 30(2):481-502. doi: 10.1128/CMR.00090-16.
 19. Aung S, Rutigliano JA, Graham BS. Alternative mechanisms of respiratory syncytial virus clearance in perforin knockout mice lead to enhanced disease. *J Virol* 2001; 75:9918-24.
 20. Harcourt J, Alvarez R, Jones LP, et al. Respiratory syncytial virus G protein and G protein CX3C motif adversely affect CX3CR1⁺ T cell responses. *J Immunol* 2006; 176:1600-8.
 21. Tripp RA, Jones LP, Haynes LM, et al. CX3C chemokine mimicry by respiratory syncytial virus G glycoprotein. *Nat Immunol* 2001; 2:732-8.
 22. Polack FP, Teng MN, Collins PL, et al. A role for immune complexes in enhanced respiratory syncytial virus disease. *J Exp Med* 2002; 196:859-65.
 23. Higgins D, Trujillo C, Keech Ch. Advances in RSV Vaccine Research and Development - A Global Agenda PATH, Seattle, WA 98109, USA. *Vaccine*. 2016; 34(26):2870-5.
 24. Karron RA, Buchholz UJ, Collins PL. Live-attenuated respiratory syncytial virus vaccines. *Curr. Top. Microbiol. Immunol* 2013; 372:259-84.
 25. Modjarrad K, Giersing B, Kaslow DC, et al. WHO consultation on Respiratory Syncytial Virus Vaccine Development Report from a World Health Organization Meeting held on 23-24 March 2015. *Vaccine* 2015; 34(2):190-7.

Texto recibido: 9 de enero de 2018.

Aprobado: 29 de marzo de 2018.

No existen conflictos de interés a declarar.

Forma de citar: Lución, M.F., Viegas, M. y Gentile, A. VSR: un futuro promisorio en vacunas *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2018;60 (268):118-124.