

## Prevención de la infección por virus respiratorio sincicial en lactantes. ¿Qué se ha hecho y en qué estamos hoy?

### Prevention of respiratory syncytial virus infection in infants. What has been done and where are we today?

José M. Novoa Pizarro<sup>a</sup>, Birte Christina Lindemann Tappert<sup>b</sup>,  
Vivian R. Luchsinger Farías<sup>c</sup>, Sergio L. Vargas Munita<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Hospital Padre Hurtado. Servicio de Salud Metropolitano Sur-Oriente. Facultad de Medicina. Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

<sup>b</sup>Hospital Dra. Eloísa Díaz, La Florida, Servicio de Salud Metropolitano Sur-Oriente. Santiago, Chile.

<sup>c</sup>Instituto de Ciencias Biomédicas Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 12 de julio de 2023; Aceptado: 2 de noviembre de 2023

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El virus respiratorio sincicial es el principal agente de infección respiratoria severa en lactantes. Palivizumab, un anticuerpo monoclonal de vida media corta y limitada eficacia, y aprobado solo para uso en grupos de riesgo es la única alternativa de prevención disponible actualmente y no existe una vacuna.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se actualiza el conocimiento en el desarrollo de nuevos anticuerpos monoclonales y vacunas desarrolladas gracias al reconocimiento de la conformación estructural pre y postfusión de la proteína F del VRS, y de sus diferencias en capacidad de generar anticuerpos neutralizantes de mayor afinidad y potencia. Estos anticuerpos monoclonales de mayor potencia y la vacuna materna, utilizando la conformación de Pre-F del VRS, son un gran avance en conferir protección inmune a menores de 6 meses.

#### Resumen

La infección por virus respiratorio sincicial (VRS) es causa frecuente de morbilidad y mortalidad en niños. Recientemente se han logrado grandes avances en el desarrollo de nuevos anticuerpos monoclonales y vacunas gracias al reconocimiento de la conformación estructural de proteínas del virus. El objetivo de este estudio es revisar los avances relacionados con la prevención de VRS en los primeros 6 meses de vida. Avances en biología estructural han demostrado que la proteína de fusión del VRS (Proteína F) en su conformación prefusión (Pre-F) constituye un excelente antígeno para desarrollar anticuerpos monoclonales y vacunas para prevenir infecciones por virus respiratorio sincicial (VRS). Un nuevo anticuerpo monoclonal de dosis única, nirsevimab, tiene mayor poder neutralizante que palivizumab actualmente disponible, y una protección prolongada por 5-6 meses. Nirsevimab tiene eficacia demostrada de 76,8 % (IC 95%: 49,4-89,4) para prevenir infección respiratoria baja a 150 días

#### Palabras clave:

Virus Respiratorio Sincicial; Anticuerpo Monoclonal; Vacuna, Infección Respiratoria Baja; Prevención, Lactante

después de la inyección, disminuyendo el riesgo de hospitalizarse en UCI en un 90,1% (IC 95%: 16,4-98,8). Clesrovimab es otro anticuerpo monoclonal, de dosis única, que también ha presentado promisorios resultados en los ensayos fase 1b-2a. Mas recientemente se ha desarrollado, replicando con ingeniería genética, la proteína F estabilizada en su estado Pre-F como antígeno, una vacuna bivalente contra VRS A y B (Bivalent Prefusion F) la que, administrada a embarazadas, entre las 24-36 semanas de gestación, induce altos niveles de anticuerpos maternos con elevado traspaso transplacentario al feto. Esta vacuna ha demostrado una eficacia de 81,8% (IC 95%: 40,6-96,3) a 90 días y de 69,4% (IC 95%: 44,3-84,1) a 180 días para prevenir enfermedad grave por VRS sin eventos de seguridad detectados hasta el momento. Estos desarrollos confieren protección efectiva mediante inmunidad pasiva contra VRS que dura los primeros 5-6 meses de vida, y tanto en el caso de nirsevimab como la vacuna PreF para embarazadas ya ha sido aprobado para su uso en Europa por EMA, Canadá y en Estados Unidos por la FDA.

## Abstract

Respiratory syncytial virus (RSV) infection is a frequent cause of morbidity and mortality in children. Recently, great advances have been made in the development of new monoclonal antibodies and vaccines thanks to the recognition of the structural conformation of virus proteins. The objective of this study was to review the advances related to the prevention of RSV infection in the first 6 months of life. Advances in structural biology have shown that the RSV fusion protein (F-Protein) in its prefusion state (Pre-F) is an excellent antigen for developing monoclonal antibodies and vaccines to prevent respiratory syncytial virus (RSV) infections. A new single-dose monoclonal antibody, Nirsevimab, has greater neutralizing power than currently available Palivizumab, and prolonged protection for 5 to 6 months. Nirsevimab has demonstrated an efficacy of 76.8% (95% CI, 49.4 to 89.4) in preventing lower respiratory infection 150 days after vaccination, decreasing the risk of ICU admission by 90.1% (95% CI: 16.4-98.8). Clesrovimab is another single-dose monoclonal antibody that has also shown promising results in phase 1b-2a trials. More recently, a bivalent vaccine against RSV A and B (Bivalent Prefusion F) has also been developed by replicating the F-protein stabilized in its Pre-F state as an antigen, using genetic engineering. This antigen, when administered to pregnant women between 24-36 weeks of gestation, induces high levels of antibodies in the mother with high transplacental transfer to the fetus. This vaccine has demonstrated an efficacy of 81.8% (95% CI: 40.6-96.3) at 90 days and 69.4% (95% CI: 44.3-84.1) at 180 days to prevent severe RSV disease (primary endpoint) without safety events detected so far. Nirsevimab and the Pre-F vaccine for pregnant women confer effective protection through passive immunity against RSV that lasts for the first 5 to 6 months of life and have already been approved for use in Europe by the EMA and in Canada and the United States by the FDA.

## Keywords:

Respiratory Syncytial Virus; Monoclonal Antibody; Vaccine; Lower Respiratory Infection; Prevention; Infant

## Introducción

La infección por virus respiratorio sincicial (VRS) es causa frecuente de morbimortalidad en niños. Se estima que 1 de cada 50 fallecidos antes de los 60 meses (5 años) de edad y 1 de cada 28 fallecidos antes de los 6 meses de edad es por VRS<sup>1</sup>. Este artículo revisa los avances relacionados con la prevención de VRS en los primeros 6 meses de vida.

VRS es un mixovirus, del género Orthopneumovirus, que pertenece a la familia Pneumoviridae. Existen dos grupos antigénicos principales, A y B, y múltiples genotipos dentro de cada grupo<sup>2</sup>.

Para entender su patogenia y la diana del virus frente a la que actúan los anticuerpos monoclonales y la vacuna recientemente aprobada, conviene revisar su estructura viral, que consta de una hebra simple de ARN, una

nucleocápside helicoidal y una envoltura lipídica donde se anclan 3 proteínas virales de membrana:

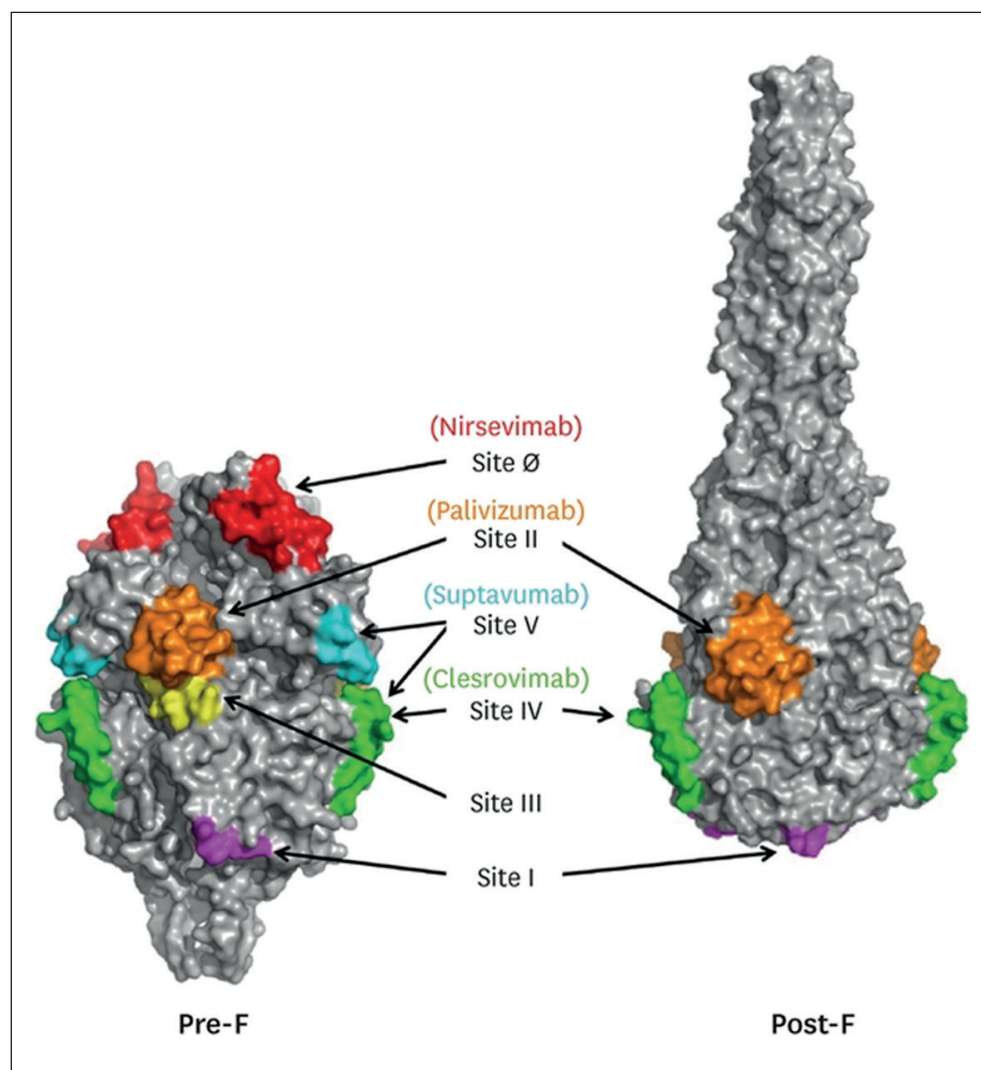
- Glicoproteína G, responsable de la adsorción a las células ciliadas de las vías respiratorias y las células planas de los alvéolos pulmonares (neumocitos tipo 1). La variabilidad antigénica entre los grupos A y B está determinada principalmente por las diferencias en esta glicoproteína. Los VRS A y VRS B circulan simultáneamente, aunque en desigual proporción<sup>2</sup>.
- Proteína SH (Small Hydrophobic), la proteína hidrofóbica constituye un canal iónico y evitaría la apoptosis en las células infectadas<sup>3</sup>.
- Proteína de fusión (F) es la responsable de la fusión de las membranas virales y celulares, produciendo los característicos sincicios y del ingreso del virus a la célula.

La Proteína F es la diana preferida para el desarrollo de vacunas, anticuerpos monoclonales y antivirales, por su papel esencial en la entrada viral a la célula hospedera. Esta proteína es altamente conservada en los subtipos A y B del VRS, y tiene 6 sitios antigénicos que permiten inducir la producción de altas concentraciones de anticuerpos neutralizantes<sup>4-5</sup>.

La proteína de fusión, o Proteína F, permite el ingreso del VRS a las células blanco del epitelio respiratorio. Es relevante señalar que esta proteína cambia su conformación espacial después de la fusión del virus con el epitelio. Antes de la fusión (PreF) sus sitios antigénicos están juntos y después (PostF) de la fusión la proteína se alarga y los sitios antigénicos se distancian, que podría ejemplificarse con un resorte que se estira (figura 1).

Proteína F Prefusión (pre-F): Cuando predomina esta forma, el virus adopta una forma esférica, convirtiéndose en altamente infectante. De los 6

principales sitios de neutralización (I, II, III, IV, V y Ø,) presentes en la superficie de la Proteína F en su estado pre-F, los sitios Ø y V son los más expuestos y, por ende, los más sensibles al reconocimiento por inmunoglobulinas<sup>6</sup>. Estos sitios antigénicos van aumentando su potencial de capacidad de generar anticuerpos neutralizantes desde el sitio I al sitio V y luego el sitio Ø, que es el más antigénico. Los anticuerpos que se unen a la proteína en esta conformación resultan más potentes, tanto en términos de neutralización, como de avidéz. Los anticuerpos que se unen a la conformación PreF son más activos que los que se unen a la postF. Así, se estableció a la proteína F de prefusión como “un talón de Aquiles del VRS” y esto dio el paso para proceder a estabilizarla experimentalmente en esta conformación y diseñar antígenos de esta conformación que se están evaluando como vacunas o anticuerpos para disminuir la morbimortalidad por VRS.



**Figura 1.** Esquema del cambio de estado de la Proteína F Prefusión a Postfusión y las modificaciones consecuentes de los sitios antigénicos. *Pediatr Infect Vaccine.* 2023 Apr;30(1):1-1 <https://doi.org/10.14776/piv.2023.30.e2>

Proteína F Posfusión (post-F): Forma predominante en la configuración más alargada o filamentosa del VRS, sin exposición de los sitios antigénicos superiores Ø y V que son objetivo de anticuerpos neutralizantes, lo cual ayuda al virus a evadir al sistema inmune. Una vez desplegada esta glucoproteína, no puede volver a la configuración pre-F<sup>5-6</sup>.

La estabilización de la proteína F en su conformación de prefusión es lo que ha permitido el reconocimiento de estos sitios antigénicos capaces de generar anticuerpos con alta capacidad neutralizante.

### Desarrollo de anticuerpos monoclonales contra el VRS

El primer anticuerpo monoclonal (mAb) humanizado anti-VRS aprobado fue palivizumab, desarrollado por MedImmune®, que actúa contra el antígeno del sitio II de la proteína F prefusión. El estudio IMPact-RSV<sup>7</sup>, publicado en 1998, fue un ensayo clínico Fase 3, aleatorizado y controlado con palivizumab, en prematuros  $\leq 35$  semanas de gestación o con displasia broncopulmonar (DBP), y mostró una reducción del riesgo relativo (RR) de hospitalización por VRS del 55% (4,8% en el grupo de palivizumab frente al 10,6 % en el grupo placebo;  $p < 0,001$ ). En los prematuros sin DBP, la reducción del RR de hospitalización fue 78% (1,8% vs 8,1%;  $p < 0,01$ ) y en el caso de prematuros con DBP, la reducción del RR de hospitalización fue 39% (7,9% vs 12,8%). Sin embargo, la gravedad de la enfermedad por VRS en niños hospitalizados, en términos de días en UCI y días de ventilación mecánica, ni la mortalidad fueron modificados con la administración de Palivizumab.

Palivizumab se mantiene vigente hasta la fecha. Chile es uno de los pocos países del mundo que tiene garantizada y financiada su administración por 5 dosis durante la temporada de VRS a todos los prematuros menores de 32 semanas de gestación y/o menores de 1500 gramos, así como también a los hermanos de gemelos que tengan menos de 1.500 gramos, aun cuando este paciente pese más de 1.500 gramos. También se administra a los lactantes con cardiopatías hemodinámicamente inestables. Este es un gran logro de la salud pública chilena<sup>8</sup>.

Casi simultáneamente a la aprobación del palivizumab, en los inicios de los años 2000 se comenzaron varios estudios con motavizumab<sup>9-12</sup>, un anticuerpo monoclonal humanizado potenciado, desarrollado igualmente por MedImmune®, diseñado también contra el antígeno del sitio II de la proteína F prefusión con el objetivo de lograr mayor efectividad que el palivizumab, disminuyendo la tasa de hospitalización e ingreso a intensivo. En estos estudios se incluyeron prematu-

ros, cardiopatas, pacientes con patologías pulmonares crónicas e, incluso, como terapia inicial en pacientes hospitalizados por VRS sin lograr resultados significativamente mejores que palivizumab y con aumento de eventos adversos, particularmente el aumento de 3 veces en las reacciones adversas de hipersensibilidad no fatales, incluida la urticaria, en comparación con palivizumab. Dado lo anterior, en junio del 2010 la Food and Drug Administration (FDA) de los EEUU rechazó la solicitud de licencia de este nuevo anticuerpo monoclonal contra VRS<sup>13</sup>.

Posteriormente, se desarrolló un anticuerpo monoclonal contra el sitio V denominado suptamuvab<sup>14</sup> desarrollado por Regeneron®, que mostró buenos resultados en el estudio de fase 2, por lo que se realizó un ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego, con 1 o 2 dosis de suptavumab controlado con placebo en 1.154 bebés prematuros. El criterio principal de valoración fue la proporción de sujetos con hospitalizaciones confirmadas por VRS o infección ambulatoria del tracto respiratorio inferior debida a VRS. Suptavumab sorpresivamente previno las infecciones por VRS del subgrupo A, pero no las por subgrupo B. Dado lo anterior, no se continuó con los estudios de suptavumab.

A partir del año 2018, se han realizado estudio en humanos con clesrovimab (MK-1654)<sup>15-16</sup>, un anticuerpo monoclonal humanizado desarrollado por Merck Sharp & Dohme® (MSD), con actividad contra el sitio IV de la Proteína F prefusión del VRS. Se realizó un estudio fase 1b-2a para evaluar dosis únicas ascendentes de clesrovimab en prematuros sanos, nacidos entre las 29 y las 35 semanas de edad gestacional, y nacidos a término. Los resultados preliminares fueron presentados recientemente en el 41° Meeting Anual de la Sociedad Europea de Infectología Pediátrica<sup>16</sup>. La eficacia de una dosis de 100 mg de clesrovimab respecto al placebo fue 80,6% (IC 95%: -141,2-99,6), frente a la infección del tracto respiratorio inferior que requirió atención médica asociada al VRS y 71,6% (IC 95%: -97,8%- 97,4%) frente a cualquier infección respiratoria aguda asociada al VRS entre los días 1 y 150 posterior a la administración, se hace notar que el IC bajo (menor a 0) es debido al bajo número de casos lo que condiciona una gran dispersión estadística. Tres lactantes que recibieron placebo fueron hospitalizados por infección por VRS, mientras que no se observaron hospitalizaciones asociadas a este virus en los lactantes que recibieron clesrovimab entre los días 1 y 150 post-administración, independiente de la dosis. Estos resultados son promisorios. Actualmente se están llevando a cabo 2 estudios de fase 3. Uno de ellos, el ensayo clínico MK1654-004 denominado Estudio de fase 2b/3, es doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, evalúa la eficacia y la seguridad de MK-1654 en lactantes sanos nacidos a término y prematuros  $\geq 29$  semanas

de edad gestacional. En este estudio participan 4 centros en Chile y debiera terminar el año 2024.

Por otra parte, se han realizado estudios con nirsevimab, un anticuerpo monoclonal humanizado desarrollado por MedImmune®/Astrazeneca®, con actividad contra el sitio Ø de la Proteína F prefusión del VRS administrado en dosis única, que ya ha concluido uno de sus ensayos clínicos de fase 3. Este es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 humano recombinante neutralizante de acción prolongada para la conformación de prefusión de la proteína F del VRS. Nirsevimab contiene 3 sustituciones de aminoácidos en la región constante de la cadena pesada CH2, denominadas "YTE": M257Y/S259T/T261E (M252Y/S254T/T256E), según el sistema de numeración de la Unión Europea, que permiten extender su vida media en suero. Esta triple sustitución de aminoácidos, YTE, aumenta la afinidad de la IgG por el receptor, en un pH más bajo, lo cual permite la recirculación del mAb y una vida media prolongada en seres humanos<sup>17</sup>.

Resultados del estudio de fase 3 denominado MELODY<sup>18</sup>, revelan una significativa disminución del riesgo relativo de presentar infección del tracto respiratorio inferior por VRS de los lactantes que recibieron atención médica respecto al placebo, con una eficacia de 74,5% (IC 95%: 49,6-87,1;  $p < 0,001$ ), no así para hospitalización por infección del tracto respiratorio inferior asociada a VRS con una eficacia de 62,1% (IC 95%: -8,6 - 86,8;  $p=0,07$ ). En esta publicación preliminar sólo se enrolaron participantes del hemisferio norte, y el período de estudio fue interrumpido por la pandemia de COVID-19, puesto que las cuarentenas disminuyeron todos los contagios de virus respiratorios, y muy pocos casos de hospitalización fueron por VRS, insuficientes para lograr un adecuado poder estadístico del estudio. En abril de este año, se publicaron los resultados del estudio MELODY de fase 3 completo en el NEJM<sup>19</sup>, incluyendo la información obtenida por pacientes enrolados en el hemisferio sur que expuestos a condiciones epidemiológicas más habituales de incidencia de infección por VRS. En esta publicación se presentan los resultados del estudio de los 3012 participantes aleatorizados, en una proporción de 2:1, con 1998 lactantes que recibieron una dosis de nirsevimab (dosis de 50 mg si pesaban  $< 5$  kg o dosis de 100 mg si pesaban  $\geq 5$  kg) y 996 que recibieron placebo, antes de su primera temporada de VRS. Participaron 211 sitios distribuidos en 31 países, incluido un sitio en Chile. Los participantes fueron representativos de la población de bebés en riesgo de VRS en todo el mundo. A lo largo de 150 días después de la inyección, la eficacia contra la hospitalización por infección del tracto respiratorio inferior asociada con VRS fue 76,8 % (IC 95%: 49,4-89,4); la eficacia contra la infección del tracto respiratorio inferior asociada con VRS muy grave atendi-

da médicamente fue 78,6 % (IC 95%: 48,8-91,0) y la eficacia contra la infección del tracto respiratorio inferior asociada con el VRS atendida médicamente fue 76,4 % (IC 95%: 62,3-85,2). Estos resultados fueron consistentes cuando se estratificó según el hemisferio de residencia (norte o sur), edad en la aleatorización, género, raza, peso corporal en el día 1 y región geográfica, y la eficacia se mantuvo durante los 150 días. Se observó protección contra los subtipos A y B del VRS, infección del tracto respiratorio inferior por cualquier causa asistida médicamente y hospitalización por infección del tracto respiratorio inferior por cualquier causa.

Un total de 37 de 1.701 receptores de nirsevimab y 35 de 849 receptores de placebo fueron hospitalizados por infección del tracto respiratorio inferior de cualquier causa. Con la exclusión de los participantes que se inscribieron en Sudáfrica, donde no hubo transmisión de VRS durante la pandemia de COVID-19, el número necesario a tratar para prevenir una hospitalización por infección del tracto respiratorio inferior de cualquier causa fue 53,1 (IC 95%: 29,4-250,0). Además, se evitaron aproximadamente 57 días de hospitalización por infección de las vías respiratorias bajas de cualquier causa por cada 1000 bebés que recibieron nirsevimab.

Se informaron eventos adversos en el 1,3% de los sujetos que recibieron nirsevimab y en el 1,5% de los enrolados que recibieron placebo hasta 360 días después de la inyección.

Los resultados de los estudios de fase 2 complementados con los de fase 3 se presentaron en el reciente 41º Meeting Anual de la Sociedad Europea de Infectología Pediátrica<sup>20</sup>, mostrando una disminución del riesgo de hospitalizarse en UCI de un 90,1% (CI 95%: 16,4-98,8) y una disminución del riesgo de necesitar soporte ventilatorio de un 89,8% (CI 95%: 13,7-98,8).

Todos estos resultados de nirsevimab permitieron su aprobación en la Unión Europea por Agencia Europea de Medicamentos<sup>21</sup> y Estados Unidos por FDA<sup>22</sup>, para la prevención de la infección por VRS en recién nacidos y lactantes durante su primera temporada de VRS. En España, la Sociedad Española de Pediatría, recomienda administrar nirsevimab a todos los recién nacidos y lactantes menores de seis meses y su administración anual a niños menores de dos años con enfermedades subyacentes que aumenten el riesgo de infección grave por VRS<sup>23</sup>, en Estados Unidos el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) del CDC<sup>24</sup> y la FDA<sup>22</sup> también recomendó su uso en recién nacidos y bebés nacidos durante o en su primera temporada de VRS y en niños de hasta 24 meses de edad que siguen siendo vulnerables a la enfermedad grave por VRS durante su segunda temporada de VRS.

## Desarrollo de vacunas contra el VRS

Por otra parte, respecto a vacunas, la Organización Mundial de la Salud ha diseñado una hoja de ruta de investigación y desarrollo para facilitar la producción, desarrollo y la implementación de vacunas y ha planteado dos estrategias prioritarias:

- Desarrollo de vacunas para la inmunización materna durante el embarazo que permita el traspaso transplacentario de Ac para prevenir mediante inmunización pasiva la enfermedad grave en RN y lactantes pequeños.
- Desarrollo de vacunas para inmunización pediátrica activa para prevenir enfermedad en lactantes y niños pequeños.

Los resultados del primer estudio realizado en embarazadas con una vacuna de nanotecnología desarrollado por Novavax® contra la Proteína F prefusión fueron publicados el año 2020<sup>25</sup>. Esto corresponde a un ensayo aleatorizado, observador ciego, controlado con placebo en 87 sitios en 11 países, incluido Chile.

Se incluyeron mujeres sanas de 18 a 40 años con embarazos únicos de bajo riesgo quienes recibieron vacuna o placebo entre las 28 semanas 0 días y las 36 semanas 0 días de gestación, antes de la circulación estacional del VRS en su país. Se aleatorizó a 4.636 mujeres, en una proporción de 1:1 en la primera temporada mundial de VRS y en una proporción de 2:1 a partir de entonces, para recibir la vacuna (120 µg de vacuna RSV F adsorbida en 0,4 mg de aluminio) o placebo. Hubo 4.579 nacidos vivos, de ellos 4 216 lactantes que completaron el estudio. Los resultados mostraron una eficacia de la vacuna inferior a lo esperado. Aunque el estudio no cumplió con su criterio principal de valoración de la eficacia de la vacuna, este es el primer estudio que muestra que la vacunación materna contra el VRS podría prevenir la hospitalización por VRS y la infección del tracto inferior con hipoxemia grave por VRS hasta 180 días<sup>25</sup>.

Otro intento, para desarrollar una vacuna en embarazada lo llevó a cabo el laboratorio GlaxoSmithKline® (GSK), con una vacuna basada en la Proteína F prefusión, desafortunadamente en febrero de 2022, detuvo la inscripción y la vacunación en tres ensayos de fase 3 de su candidata a vacuna para ser usada en embarazadas, contra el VRS, debido a un mayor riesgo de parto prematuro en el brazo de la vacuna (RR 1,38; IC 95%: 1,08-1,75)<sup>26</sup>. Este documento fue presentado a la FDA<sup>26</sup>, los datos de GSK mostraron 238 nacimientos prematuros de 3496 (6,8 %) en el grupo de la vacuna y 86 de 1739 (4,9 %) en el grupo de placebo, alrededor de un parto prematuro adicional por cada 54 madres vacunadas. Hubo 13 muertes neonatales en el brazo de la vacuna y tres en el brazo del placebo. Se describe que

el aumento de las muertes neonatales se debió a condiciones de prematuridad y que no hubo diferencias en las muertes de bebés nacidos a término. Aunque la cifra de partos prematuros en vacunados fue menor a 10% y se mantuvo dentro de los porcentajes observados en población general, el mayor riesgo relativo en el número de partos prematuros < 32 y < 28 semanas de edad gestacional determinó que GSK decidiera no continuar con estos estudios<sup>26</sup>.

Casi simultáneamente con GSK, Laboratorios Pfizer inició evaluaciones con otra vacuna también basada en la Proteína F prefusión desarrollada por Pfizer®<sup>27</sup>. Esta vacuna seleccionó el sitio Ø que fue estabilizado en conformación de prefusión como sitio antigénico. Los estudios fase 1 en población no gestante demostró que los valores cuantitativos de la media geométrica de anticuerpos neutralizantes anti-VRS A y B combinados, eran superiores a los obtenidos con 15 mg/kg de palivizumab. Tras estos importantes resultados en fase 1, se procedió a realizar un ensayo de fase 2b aleatorizado y controlado con placebo que evaluó la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia potencial de una vacuna bivalente de prefusión F del VRS (RSVpreF) en mujeres embarazadas y sus bebés<sup>27-28</sup>.

Las participantes se asignaron al azar entre las semanas 24 y 36 de gestación para recibir 60, 120 o 240 µg de RSVpreF, con o sin hidróxido de aluminio o placebo. Este estudio de fase 2b incluyó 579 mujeres y 572 lactantes en 4 países (Argentina, Chile, Sudáfrica y EE. UU.); 462 (79,8%) mujeres recibieron RSVpreF. Las reacciones más frecuentes mencionadas en encuestas posteriores a la vacunación fueron dolor en el lugar de la inyección, fatiga y mialgia, generalmente de intensidad leve a moderada. Los eventos adversos en el mes siguiente a la vacunación en las gestantes o al nacimiento en los bebés fueron en su mayoría eventos que ocurren normalmente en el embarazo y el período neonatal, respectivamente, y fueron similares entre los grupos de vacuna y placebo.

Para todos los grupos de RSVpreF, los títulos de neutralización del 50% tanto para VRS-A como para VRS-B aumentaron considerablemente 2 semanas después de la vacunación. En el momento del parto, que tuvo lugar en una media de aproximadamente 8 semanas más tarde, las proporciones de títulos medios geométricos (GMT) para el VRS A y B entre los hijos de madres vacunadas fueron significativamente mayores que en el grupo placebo. Las tasas de transferencia transplacentaria en todos los grupos fueron 1,39 a 1,83. Esta diferencia en GMT se mantuvo en los lactantes cuyas madres habían recibido RSVpreF versus placebo durante los primeros 6 meses de vida; la vida media estimada de los títulos neutralizantes combinados de RSV-A/B al 50% en lactantes fue 41 días<sup>28</sup>.

Los bebés de mujeres inmunizadas en todo el ran-

go de edades gestacionales evaluadas tenían títulos de sangre de cordón umbilical y tasas de transferencia transplacentaria similares. La dosis de vacunación óptima fue 120 µg de vacuna RSVpreF, incluyendo 60 µg de cada uno de los antígenos (VRS A y VRS B) sin hidróxido de aluminio. En conclusión, la vacuna RSV-preF fue bien tolerada en mujeres embarazadas, provocó respuestas neutralizantes sólidas con transferencia transplacentaria eficiente y tuvo el potencial de prevenir la infección respiratoria baja infantil debido a VRS durante los primeros 180 días de vida<sup>28</sup>.

En abril reciente, se publicaron resultados preliminares del estudio fase 3 de Pfizer, denominado Estudio Matisse<sup>29</sup>, realizado en 18 países, incluidos 6 sitios de investigación en Chile. En este ensayo doble ciego de fase 3 se asignaron al azar, en una proporción de 1:1, a mujeres embarazadas de 24 a 36 semanas de gestación única para recibir inyección IM única de 120 µg de proteína F en estado de prefusión del VRS bivalente (60 µg VRS A + 60 µg VRS B) o placebo. Los dos criterios principales de valoración de la eficacia fueron enfermedad grave de las vías respiratorias inferiores asociada al VRS atendida médicamente y enfermedad de las vías respiratorias inferiores asociada con el VRS atendida médicamente en lactantes dentro de los 90 y 180 días después del nacimiento.

No se detectaron problemas de seguridad en las madres voluntarias o en sus bebés seguidos hasta los seis meses de edad. La incidencia de eventos adversos informados dentro de 1 mes después de la inyección o dentro de 1 mes después del nacimiento fueron similares en el grupo de la vacuna (13,8% de mujeres y 37,1% de lactantes) y en el grupo placebo (13,1% y 34,5%, respectivamente). Los resultados en este análisis intermedio mostraron cumplimiento del criterio de éxito para la eficacia de la vacuna con respecto a un punto final primario. De las 3682 madres participantes que recibieron la vacuna y 3676 que recibieron placebo, se evaluaron 3570 y 3558 lactantes, respectivamente. El seguimiento continuará hasta los 24 meses<sup>29</sup>.

Para el "endpoint" primario, se comprobó que dentro de los 90 días posteriores al nacimiento 6 bebés de mujeres en el grupo de la vacuna presentaron enfermedad grave de las vías respiratorias inferiores atendida médicamente comparado con 33 lactantes de mujeres en el grupo de placebo. La eficacia de la vacuna a 90 días fue 81,8% (IC 99,5 %: 40,6-96,3) y a 180 días fue 69,4% (IC 97,58 %: 44,3-84,1). La eficacia para prevenir enfermedad de las vías respiratorias inferiores atendida médicamente fue 57,1% a los 90 días (IC 99,5%: 14,7-79,8) y no alcanzó significancia estadística (endpoint secundario): Hubo 19 casos entre quienes recibieron vacuna y 62 entre los que recibieron placebo. Resumiendo, la vacuna RSVpreF administrada durante el embarazo fue eficaz para prevenir la enferme-

dad grave de las vías respiratorias inferiores asociada al VRS en lactantes y no se identificaron problemas de seguridad<sup>29</sup>. Esta vacuna fue recientemente aprobada por la FDA para su uso en EEUU y Canadá y por la Unión Europea para administración en las madres entre 32 y 36 semanas de gestación<sup>30</sup>.

Tanto los anticuerpos monoclonales como la vacuna de PreF para administración materna confieren inmunidad pasiva a los bebés y cubren el periodo inicial de vida en el cual la inmunidad generada por vacunas es menos efectiva<sup>31</sup>. Actualmente se encuentran en desarrollo vacunas de virus infectivos atenuados y con capacidad replicativa acotada para uso en lactantes mayores de 6 meses, las que podrán generar inmunidad activa y con respuesta de memoria a partir de esa edad<sup>32</sup>. Estas vacunas se requieren porque independiente que la mayor parte de las infecciones severas ocurren en prematuros y lactantes menores de 6 meses, la mayoría de las infecciones por VRS ocurren después de los 6 meses con cuadros graves que pueden producirse en niños hasta los 5 años de edad. Los niños mayores de 6 meses mantienen la circulación del virus en la comunidad constituyendo un reservorio de contagio para personas susceptibles incluidos adultos mayores. Las vacunas destinadas a generar inmunidad activa con respuesta de linfocitos Th1 en niños que están más avanzadas en su desarrollo son derivadas de una cepa de VRS (ΔNS2/Δ1313/I1314L) modificada en el NIH de los EEUU, que es un VRS vivo que ha sido atenuado y modificado para darle estabilidad antigénica y disminuir sus capacidades de defenderse de los linfocitos del hospedero y de causar enfermedad. Estudios con esta vacuna documentan que genera una respuesta de defensa efectiva con anticuerpos contra el VRS que circula en la comunidad, lo que disminuiría el riesgo de enfermedad grave por VRS y la posibilidad de transmitirlo a otras personas. Una de ellas es la vacuna en spray nasal RSVt® (Sanofi) que se encuentra en estudios multicéntricos de Fase 3 en los que está participando Chile<sup>32</sup>. Dentro de las vacunas capaces de inducir inmunidad activa contra VRS debemos destacar el desarrollo chileno de una vacuna BCG recombinante (rBCG-N-hRSV) en la que *Mycobacterium bovis* expresa la nucleoproteína del VRS. Aunque aún no ha sido evaluada en niños, esta vacuna ha cursado con éxito estudios de fase 1 en adultos sanos<sup>33, 34</sup>.

## Conclusión

Nuevas estrategias para prevenir la infección por VRS en lactantes se han desarrollado a nivel mundial. Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado de dosis única eficaz ya aprobado en algunos países. Clesrovimab ha mostrado resultados

iniciales promisorios. Estos anticuerpos de acción prolongada podrían proteger hasta los 6 meses de edad. La vacuna RSVpreF (Pfizer) para embarazadas ha mostrado resultados preliminares de excelente eficacia en lactantes hasta los 180 días de vida y sin que se hayan detectado problemas de seguridad.

Esperamos que estos nuevos desarrollos científicos nos ayuden a proteger a los niños, especialmente a los lactantes en su exposición en la primera temporada de VRS, y que se logre comprobar la eficacia y seguridad de una vacuna de virus atenuado actualmente en estudio para lactantes mayores que se adicione a estos importantes avances.

## Conflicto de intereses

José M. Novoa P.: Ha participado como investigador principal en estudios clínicos de MedImmune, AstraZeneca, Pfizer, MSD, Regeneron.

Birte Christina Lindemann T.: Ha participado como investigador principal en estudios clínicos de MedImmune, AstraZeneca, MSD, Regeneron.

Sergio L. Vargas M.: Ha participado como investigador principal en estudios clínicos de Medimmune, AstraZeneca, Sanofi, Pfizer, MSD.

## Referencias

1. You Li, Xin Wang, Dianna M Blau et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399:2047-64. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00478-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00478-0).
2. Díaz P, Avendaño LF. El virus respiratorio sincicial: patógeno de niño y de grandes. *Rev Chil Enferm Respir*. 2017;33(4):293-302. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482017000400293>.
3. Shang Z, Tan S, Ma D. Respiratory syncytial virus: from pathogenesis to potential therapeutic strategies. *Int J Biol Sci*. 2021;17(14):4073-4091. doi: 10.7150/ijbs.64762. PMID: 34671221; PMCID: PMC8495404
4. McLellan JS, Ray WC, Peebles ME. Structure and function of respiratory syncytial virus surface glycoproteins. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;372:83-104. doi: 10.1007/978-3-642-38919-1\_4. PMID: 24362685; PMCID: PMC4211642.
5. McLellan JS, Chen M, Joyce MG, Sastry M, Stewart-Jones GB, Yang Y, Zhang B, Chen L, Srivatsan S, Zheng A, Zhou T, Graepel KW, Kumar A, Moin S, Boyington JC, Chuang GY, Soto C, Baxa U, Bakker AQ, Spits H, Beaumont T, Zheng Z, Xia N, Ko SY, Todd JP, Rao S, Graham BS, Kwong PD. Structure-based design of a fusion glycoprotein vaccine for respiratory syncytial virus. *Science*. 2013;342(6158):592-8. doi: 10.1126/science.1243283. Erratum in: *Science*. 2013 Nov 22;342(6161):931. PMID: 24179220; PMCID: PMC4461862.
6. Yun KW. Recent Advances in the Prevention of RSV in Neonates and Young Infants. *Pediatr Infect Vaccine*. 2023;30(1):1-11. <https://doi.org/10.14776/piv.2023.30.e2>
7. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *The Impact-RSV Study Group. Pediatrics*. 1998;102(3 Pt 1):531-7.
8. Ministerio de Salud Chile. Profilaxis de la infección del virus respiratorio sincicial con palivizumab para prematuros menores de 32 semanas y lactantes menores de 1 año con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas [Internet]. Minsal; 2019 Jul 01 [2023 Apr 19]. Disponible en [https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/03/12\\_Protocolo-VRS.pdf](https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/03/12_Protocolo-VRS.pdf)
9. Carbonell-Estrany X, Simões EA, Dagan R, Hall CB, et al. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial. *Pediatrics*. 2010;125(1):e35-51. doi: 10.1542/peds.2008-1036.
10. Feltes TF, Sondheimer HM, Tulloh RM, et al. Motavizumab Cardiac Study Group. A randomized controlled trial of motavizumab versus palivizumab for the prophylaxis of serious respiratory syncytial virus disease in children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatr Res*. 2011;70(2):186-91. doi: 10.1203/PDR.0b013e318220a553.
11. Abarca K, Jung E, Fernández P. and Motavizumab Study Group. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and immunogenicity of motavizumab, a humanized, enhanced-potency monoclonal antibody for the prevention of respiratory syncytial virus infection in at-risk children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(4):267-72. doi:10.1097/INF.0b013e31818ff03.
12. Lagos R, DeVincenzo JP, Muñoz A, et al. Safety and antiviral activity of motavizumab, a respiratory syncytial virus (RSV)-specific humanized monoclonal antibody, when administered to RSV-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(9):835-7. doi: 10.1097/INF.0b013e3181a165e4.
13. Lowry F. FDA Panel Nixes Licensing Request for Motavizumab [Internet]. *Medscape Medical News*; 2010 Jun 03 [2023 Apr 15]. Disponible en <https://www.medscape.com/viewarticle/722903>.
14. Simões EAF, Forleo-Neto E, Geba GP, et al. Suptavumab for the Prevention of Medically Attended Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Infants. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4400-e4408. doi: 10.1093/cid/cia951.
15. Merck Sharp & Dohme LLC. Efficacy and Safety of Clesrovimab (MK-1654) in Infants (MK-1654-004) [Internet]. National Library of Medicine. 2023 Jul 17 [2023 Apr 17]. Disponible en <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04763733>.
16. Brian Maas, Radha Railkar, Xin Cao. Pharmacokinetics, serum-neutralizing activity, and efficacy from a phase 1b/2a infant study of clesrovimab (mk-1654), an RSV- neutralizing monoclonal antibody [Internet]. European Society for Pediatric Infectious Diseases. 2023 May 8 [2023 May 01]. Disponible en <https://espidmeeting.org/wp-content/uploads/sites/19/2023/05/ESPID23-Abstracts-Book.pdf> 00046 / #764 y <https://cslide.ctimeetingtech.com/espid23/attendee/confcal/show/session/82>
17. Susan J. Keam. Nirsevimab: First Approval. *Drugs* 2023;83:181-187. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01829-6>
18. Hammit LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, Muller WJ, Zar HJ, Brooks D, Grenham A, Wahlby Hamrén U, Mankad VS, Ren P, Takas T, Abram ME, Leach A, Griffin MP, Villafana T; MELODY Study Group. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022;386(9):837-846. doi: 10.1056/NEJMoa2110275. PMID: 35235726.

19. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1533-1534. doi: 10.1056/NEJMc2214773. Epub 2023 Apr 5.
20. Shabir Madhi, Amanda Leach, Manuel Baca Cots et al. Nirsevimab efficacy against RSV lower respiratory tract infection in preterm and term infants by subtype: pooled analysis of phase 2b and phase 3 melody trials [Internet]. European Society for Pediatric Infectious Diseases. 2023 May 8 [2023 May 01]. Disponible en <https://espidmeeting.org/wp-content/uploads/sites/19/2023/05/ESPID23-Abstracts-Book.pdf> O0111 / #2653.
21. European Medicines Agency [Internet]. Beyfortus; EMA; 2022 Nov 15 [updated 2023 Jan 30; [ 2023 Apr 29]. Disponible <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus>
22. US Food & Drug Administration [Internet]. FDA approves new drug to prevent RSV in Babies and Toddlers; FDA; 2023 Jul 17 [ 2023 Jul 29]. Disponible en <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-prevent-rsv-babies-and-toddlers>
23. Álvarez F, Cilleruelo MJ, Álvarez Jet al. Calendario de inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2023. *Anales de Pediatría*. 2023;98:58.e1-58.e10. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.10.002>
24. Jones J, Fleming-Dutra K., Mila M. Prill M. et al. Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2023. *MMWR*. July 21, 2023;72(34):920-5. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7234a4.htm>
25. Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, et al. Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants. *N Engl J Med*. 2020;383:426-39. doi: 10.1056/NEJMoa1908380.
26. GlaxoSmithKline Biologicals SA. Clinical development with RSVPreF3 in pregnant women [Internet]. Vaccines and related biological products advisory committee meeting; 2023 Feb 28 [ 2023 Apr 27]. Disponible en [www.fda.gov/media/165621/download#page=42](https://www.fda.gov/media/165621/download#page=42).
27. Simões E, Madhi S, Kimberly J, et al. Center et al. Establishing Proof of Concept for a Bivalent RSVpreF Subunit Vaccine for Maternal Immunization. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(Suppl 2): ofac492.016. doi: 10.1093/ofid/ofac492.016
28. Simões E, Center K, Tita A, et al. Prefusion F Protein-Based Respiratory Syncytial Virus Immunization in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2022;386:1615-1626. doi: 10.1056/NEJMoa2106062.
29. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, 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. Epub 2023 Apr 5.
30. US Food & Drug Administration [Internet]. ABRYSVO; FDA; 2023 Sep 14 [2023 Sep 17]. Disponible en <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/abrysvo>
31. Mazur N, Terstappen J, Baral R, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis*. 2023;23: e2-21.
32. Karron R, Luongo C, San Mateo J, et al. Safety and Immunogenicity of the Respiratory Syncytial Virus Vaccine RSV/ΔNS2/Δ1313/I1314L in RSV-Seronegative Children. *J Infect Dis*. 2020 Jun 16;222(1):82-91. doi: 10.1093/infdis/jiz408.
33. Abarca K, Rey-Jurado E, Muñoz-Durango N, et al. Safety and immunogenicity evaluation of recombinant BCG vaccine against respiratory syncytial virus in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase I clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2020;27:100517. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100517. PMID: 33073219; PMCID: PMC7548429.
34. Pacheco G, Andrade C, Galvez N, et al. Characterization of the humoral and cellular immunity induced by a recombinant BCG vaccine for the respiratory syncytial virus in healthy adults. *Front. Immunol*. 2023;14:1215893. doi: 10.3389/fimmu.2023.1215893.