

¿Tendremos una vacuna contra el VRS?

Dr. Luis Fidel Avendaño

*Pediatra Infectólogo
Hospital San Borja Arriarán*

No obstante que existe la convicción que la vacuna sería el arma más poderosa de prevención, o que existe un mejor conocimiento de la biología del virus respiratorio sincicial (VRS), o que hay sistemas de diagnóstico de VRS muy difundidos, o que hay muchos grupos de científicos trabajando en el tema, no se vislumbra una vacuna en un futuro cercano.

PROBLEMAS DERIVADOS DE LA PATOGENIA DEL VRS

a) Contagio a temprana edad por alta contagiosidad. Se requiere vacunación precoz.

b) Mala respuesta inmune natural, pues existen re-infecciones en niños y adultos. La vacuna debería ser mejor inductora de inmunidad que la infección natural ¿qué ejemplo hay? Estos dos puntos representan un problema estratégico para desarrollar y probar un candidato de vacuna en la población blanco, que son los lactantes antes que se infecten y ojala seronegativos.

c) Aunque no hay tratamiento específico, se ha bajado la mortalidad mejorando el manejo clínico y epidemiológico, pero no se ha controlado la aparición de brotes epidémicos.

d) La quimioprofilaxis (anticuerpos monoclonales humanizados) tiene aplicación muy restringida. Estos avances en terapia y quimioprofilaxis son valiosos, pero no influyen en la forma de presentación de los brotes, que igual sigue afectando anualmente a no menos del 60% de los niños nacidos en el año.

e) La infección en adultos e inmunocomprometidos parece ser relevante. Se han agregado dos nuevas poblaciones blanco de vacunación, resaltando la importancia del VRS como patógeno en adultos.

PROBLEMAS PARA DESARROLLO DE VACUNA

a) Infección temprana: Inmadurez inmunológica (respuesta LTh1/2, LTc): Una vacuna debería inducir buen nivel de anticuerpos neutralizantes e inmunidad celular de LTh1 y citotóxica, para remedar la respuesta que se obtiene en forma natural, posiblemente después de varios contactos con el virus.

b) Beneficio/interferencia de anticuerpos maternos: No hay duda que los anticuerpos transmitidos pasivamente por la madre protegen al hijo, hecho base de la inmunoprofilaxis con monoclonales humanizados. Sin embargo, se ha demostrado que la presencia de anticuerpos maternos interfiere con el desarrollo de una respuesta inmune adecuada.

c) Vacuna inactivada con formalina tuvo efecto negativo en la década del 60. Hoy día hay explicaciones para ese fenómeno (respuesta Th2, ausencia de anticuerpos neutralizantes) y un candidato de vacuna debe demostrar primero que es inocuo, antes de seguir probando la inmunogenicidad.

d) Patogenia no aclarada y variabilidad antigénica: proteínas F y G. Se ha definido que la inmunidad depende de las dos glicoproteínas de superficie F y G. La proteína F es muy conservada y es la meta para preparar vacunas; la gpG es variable y permitiría entender variaciones epidemiológicas. Una vacuna debería inducir anticuerpos neutralizantes contra F y una respuesta tipo Th1, talvez dependiente de G.

ESTRATEGIAS DESARROLLO VACUNA VRS

Chile tiene tradición de buen país para estudiar y usar vacunas.

a) Vacunas no infectivas (subunidades): FI-RSV, PFP1-2-3. La forma más fácil de preparar una vacuna es inactivando el virus completo por medios físicos o químicos. También se pueden purificar los componentes inmunogénicos superficiales (subunidades) o hacer en forma biosintética.

b) Vacunas vivas atenuadas: La forma tradicional de atenuación ha sido por pasaje del virus en huéspedes no habituales, probando periódicamente la toxicidad e inmunogenicidad de las cepas resultantes. Se pueden usar agentes mutagénicos como alternativa del proceso de selección natural.

c) Biología molecular: puede aplicarse para desarrollar ambas estrategias. El gran avance de la biología molecular permite actualmente preparar antígenos en forma biosintética; insertar genes codificantes de antígenos en vectores microbianos; atenuar cepas por modificación de su genoma; preparar cepas quimeras para diversos antígenos; preparar cepas recombinantes por supresión y agregado de genes y propagarlas en diversos vectores (MEDI-534).

d) Adyuvantes: ISCOM. La forma de presentación del antígeno parece vital en el tipo de inmunidad a inducir, y los adyuvantes podrían modular y mejorar la respuesta inmune.

Cualquier candidato deberá avanzar progresivamente superando primero pruebas de tolerancia e inmunogenicidad a diferentes dosis, y protección in vivo en animales; luego, en individuos humanos en grupos pequeños (tolerancia e inmunogenicidad: fases I y II), y después en grupos más grandes (inmunodeficiencias + eficacia: fase III); finalmente, una vez aprobada formalmente la fase III, se estudia la eficacia en comunidades (fase IV). Una buena estrategia para mejorar la inmunidad pasiva podría ser la vacunación de embarazadas.

Actualmente hay muchos candidatos en etapas iniciales y pocos en fase III. La vacuna contra el sarampión -otro paramixovirus, más clásico en su patogenia y forma de presentación- se empezó a aplicar en Chile en 1964 y sólo 40 años después se logra controlarlo en nuestro país, no en las Américas, ni en el mundo. ¿Cuánto se demoraría en hacerlo una futura vacuna anti VRS?

LECTURAS RECOMENDADAS

1. □ Openshaw PJ, Tregoning JS. Immune responses and disease enhancement during Respiratory Syncytial Virus Infection. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 541-555.
2. □ Avendaño L F, Palomino M A, Larrañaga C. Surveillance for Respiratory Syncytial Virus in infants hospitalized for acute lower respiratory infection in Chile (1989 to 2000). *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4879-82
3. □ Piedra PA. Clinical experience with respiratory syncytial virus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S94-9.
4. □ Muñoz FM, Piedra PA, Glezen WP. Safety and immunogenicity of respiratory syncytial virus purified protein-2 vaccine in pregnant woman. *Vaccine* 2003; 21: 3465-7.
5. □ Piedra P. Future directions in vaccine prevention of respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:482-7.
6. □ Dudas RA, Karron RA. Respiratory Syncytial Virus Vaccines. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 430-449.
7. □ Morein B, Sundquist B, Höglund SW, Dalsgaard K, Osterhaus A. ISCOMs, a novel structure for antigenic presentation of membrane proteins from enveloped viruses. *Nature* 1984; 308: 457-60.
8. □ Hagglund S, Hu KF, Larsen LE, et al. Bovine respiratory syncytial virus ISCOMs--protection in the presence of maternal antibodies. *Vaccine* 2004; 23: 646-55.
9. □ Belshe RB, Newman FK, Anderson EL, et al. Evaluation of combined live, attenuated respiratory syncytial virus and parainfluenza 3 virus vaccines in infants and young children. *J Infect Dis* 2004; 190: 2096-2103.
10. □ Safety and tolerability study to evaluate MEDI-534 in children 6 to <24 months of age. <http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT00493285>