



UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

TRABAJO FIN DE ESTUDIOS

Título

Inmunoprofilaxis del virus respiratorio sincitial. Vacunas a embarazadas y anticuerpos monoclonales a lactantes.

Autor/es

Esther Sanchez Sanchez

Director/es

ANA ELENA GARRIDO RIVAS

Facultad

Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales

Titulación

Grado en Enfermería

Departamento

U.P. DE ENFERMERÍA

Curso académico

2022-23



Inmunoprofilaxis del virus respiratorio sincitial. Vacunas a embarazadas y anticuerpos monoclonales a lactantes., de Esther Sanchez Sanchez (publicada por la Universidad de La Rioja) se difunde bajo una Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 Unported. Permisos que vayan más allá de lo cubierto por esta licencia pueden solicitarse a los titulares del copyright.

Universidad de La Rioja

Facultad de Ciencias de la Salud

Grado en Enfermería

Trabajo Fin de Grado

Inmunopprofilaxis del virus respiratorio sincitial. Vacunas a embarazadas y anticuerpos monoclonales a lactantes.

Autor: Esther Sánchez Sánchez

Tutora: Ana Elena Garrido Rivas

Logroño, 2 de mayo de 2023



**UNIVERSIDAD
DE LA RIOJA**

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1: Estructura VRS (11)	10
Ilustración 2: Tipos de anticuerpos monoclonales (15).....	15

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Tabla de Wood Downes (12).....	12
Tabla 2: Test virológicos para el VRS(13).....	13
Tabla 3: Pregunta PICO.....	18
Tabla 4: Términos DeCS y MeSH.....	19
Tabla 5: Términos libres.....	19
Tabla 6: Criterios de inclusión y exclusión	19
Tabla 7: Estrategias de búsqueda en Pubmed.....	20
Tabla 8: Estrategias de búsqueda en Dialnet.....	21
Tabla 9: Búsqueda realizada en la base de datos ScienceDirect	22
Tabla 10: Características del VRS en distintas poblaciones(23).....	25
Tabla 11: Recomendaciones uso de mAb murino humanizado(28).....	27
Tabla 12: Resumen mAbs(23).....	30
Tabla 13: Porcentaje de evitación de hospitalización por 2 estrategias contra el VRS(24)	34
Tabla 14: Hospitalizaciones evitadas por VRS por cada 100000 habitantes en niños <5 años(24)	36
Tabla 15: Estimaciones de efectividad por dosis para estrategias de vacunación durante todo el año y por estaciones(24).....	36
Tabla 16: Artículos seleccionados en la revisión bibliográfica.....	45

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: VRS por edades en España en Atención Primaria (6).....	7
Gráfico 2: Vigilancia centinela de VRS en AP (6).....	7
Gráfico 3: VRS por edades en España en hospitales (6)	8
Gráfico 4: Vigilancia centinela de VRS en hospitales (6).....	8
Gráfico 5: IRA en La Rioja en toda la población por 100000 habitantes (6).....	9
Gráfico 6: IRA en La Rioja en toda la población por 100000 habitantes (6).....	9
Gráfico 7: Tasas de hospitalización por VRS con inmunización materna (24).....	35
Gráfico 8: Tasas de hospitalización por VRS con anticuerpos monoclonales (24).....	35

ÍNDICE DE DIAGRAMAS

Diagrama 1: Selección de artículos	22
Diagrama 2: Diagrama de Gantt del desarrollo del trabajo	44

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	6
1.1	VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL Y BRONQUIOLITIS	6
1.2	EPIDEMIOLOGÍA DEL VRS	6
1.3	ETIOPATOGENIA DEL VRS	10
1.4	CLÍNICA DEL VRS.....	11
1.5	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA LA DETECCIÓN DEL VIRUS	12
1.6	PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO FRENTE AL VRS	14
1.7	LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES	14
1.8	ANTICUERPO MONOCLONAL HUMANIZADO	15
2.	JUSTIFICACIÓN.....	16
3.	OBJETIVOS.....	17
3.1	OBJETIVO GENERAL.....	17
3.1.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
4.	METODOLOGÍA	18
4.1	TIPO DE ESTUDIO	18
4.2	FUENTES DE INFORMACIÓN	18
4.3	TÉRMINOS UTILIZADOS Y OPERADORES BOOLEANOS	18
4.4	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	19
4.5	ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA	19
4.6	SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.....	22
5.	RESULTADOS.....	24
5.1	EL PERFIL DE LOS AFECTADOS POR EL VRS Y SUS CONSECUENCIAS	24
5.2	EL FUNCIONAMIENTO DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES Y SU POSIBLE APLICACIÓN EN LACTANTES EN UN FUTURO PRÓXIMO.....	26
5.3	MEJORAS EN LA SALUD DE LOS LACTANTES INMUNIZADOS CON ANTICUERPOS MONOCLONALES A CORTO Y LARGO PLAZO.....	29
5.4	VENTAJAS Y CARACTERÍSTICAS QUE SUPONDRÍA UNA INMUNIZACIÓN POBLACIONAL FRENTE AL VRS DIRIGIDA A TODAS LAS GESTANTES.....	31
6.	CONCLUSIONES	38
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	40
8.	ANEXOS.....	44
	ANEXO I.....	44
	ANEXO II.....	45

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

VRS: Virus respiratorio sincitial

RNVE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

IRA: Infección respiratoria aguda

ARN: Ácido ribonucleico

IF: Inmunofluorescencia

IC: Inmunocromatografía

EIA: Enzimoimmunoanálisis

PCR: Proteína C reactiva

SatO2: Saturación de oxígeno

mAbs: Anticuerpos monoclonales

ADN: Ácido desoxirribonucleico

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

EEUU: Estados Unidos

DBP: Displasia broncopulmonar

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

MARM: Mutantes virales resistentes a anticuerpos monoclonales

IM: Intramuscular

PREF: Proteína de prefusión

RESUMEN

Introducción: La salud de los neonatos está en juego debido al virus respiratorio sincitial, causando en ellos infecciones respiratorias pudiendo acabar en hospitalizaciones graves e incluso en mortalidad. Los síntomas principales son la tos, la infección respiratoria con fiebre y las sibilancias en la auscultación. Hay varios factores de riesgo que influyen a la hora de infectarse por este virus al igual que hay varios grupos de población que tienen más vulnerabilidad respecto a la infección. En cuanto a la prevención de esta enfermedad, son fundamentales las medidas higiénico-sanitarias y las medidas preventivas mediante anticuerpos monoclonales y la inmunización materna, que siguen en continuo estudio.

Objetivos: El objetivo general es indicar los factores de mejora en la calidad de vida de los lactantes y familiares respecto al VRS.

Metodología: Las búsquedas para esta revisión bibliográfica se han realizado en diferentes bases de datos y en asociaciones científicas u organizaciones oficiales. Teniendo en cuenta los artículos de las asociaciones y los artículos de las bases de datos se realizaron los resultados con un total de 17 artículos.

Resultados: Las infecciones por el VRS también repercuten a largo plazo en la salud de los niños favoreciendo la aparición de asma y/o sibilancias recurrentes entre otras enfermedades. Para ello, la utilización de anticuerpos monoclonales y la inmunización materna han demostrado en diferentes estudios la eficacia en la reducción de hospitalización y consecuencias a largo plazo. El mAb aprobado para su utilización está recomendado en neonatos con ciertas características clínicas. Aunque las investigaciones muestran evidencia para poder ampliar el rango de la población diana que puede beneficiarse de estos fármacos. La inmunización materna también es una estrategia preventiva en continuo estudio con la que ha demostrado su eficacia reduciendo la hospitalización neonatal por el VRS.

Conclusiones: Los métodos preventivos para la enfermedad generada por el virus respiratorio sincitial deberían seguir en investigación puesto que tienen mucho potencial para evitar esta infección o la gravedad que genera en ciertos neonatos. Gracias a todos los estudios que ya se han realizado acerca de estas estrategias se han podido demostrar los beneficios que pueden generar en la población.

Palabras clave: virus respiratorio sincitial, anticuerpos monoclonales, inmunización materna, neonatos y embarazadas

ABSTRACT

Introduction: The health of neonates is at stake due to respiratory syncytial virus, causing respiratory infections that can lead to severe hospitalization and even mortality. The main symptoms are cough, respiratory infection with fever and wheezing on auscultation. There are several risk factors that influence the infection by this virus and there are several population groups that are more vulnerable to infection. Prevention of this disease is based on the correct use of hygiene and preventive measures using monoclonal antibodies and maternal immunization, which are still under continuous study.

Objectives: The general objective is to indicate the factors that improve the quality of life of infants and family members with respect to RSV.

Methodology: The searches for this literature review were carried out in different databases and in associations or official organizations. Considering the articles in the associations and the articles in the databases, the results were obtained with a total of 17 articles.

Results: RSV infections also have a long-term impact on children's health, promoting the development of asthma and/or recurrent wheezing among other diseases. For this purpose, the use of monoclonal antibodies and maternal immunization have been shown in different studies to be effective in reducing hospitalization and long-term consequences. The mAb approved for use is recommended in neonates with certain clinical characteristics, with studies attempting to broaden the range of the population and trying to improve the efficacy of these vaccines. Maternal immunization is also an ongoing preventive strategy in which several studies have demonstrated efficacy in reducing neonatal hospitalization for RSV.

Conclusions: Preventive methods for respiratory syncytial virus disease should continue to be investigated as they have great potential to prevent this infection or the severity it causes in certain neonates. Thanks to all the studies that have already been carried out on these strategies, it has been possible to demonstrate the benefits that they can generate in the population.

Key words: respiratory syncytial virus, monoclonal antibodies, maternal immunization, neonates and pregnant women

1. INTRODUCCIÓN

1.1 VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL Y BRONQUIOLITIS

El virus respiratorio sincital (VRS), que pertenece a la familia Paramyxoviridae, está jugando un papel muy importante en la salud de los lactantes causando en ellos un 70-80% de los casos de bronquiolitis. Este virus aparece más frecuentemente en los lactantes menores de 2 años, pero concretamente, afecta en un 75% a los lactantes menores de 12 meses y la máxima incidencia se encuentra entre los 2 y 3 meses del neonato (1,2). La infección que este virus causa en las vías respiratorias se ha clasificado entre una de las principales causas de morbimortalidad en la población y la principal causa en los niños menores de 5 años (3). Según el artículo de Roberto Ortiz et al. Un 11-19% de los neonatos padece bronquiolitis en los primeros 12 meses de vida, siendo necesaria la hospitalización en el 1% de esos casos. Respecto a ese porcentaje de hospitalización la mortalidad sería de menos de un 1%, pudiendo incrementarse hasta un 3% en lactantes con factores de riesgo(4).

1.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL VRS

A nivel internacional en 2021, se calculaban anualmente 34 millones de infecciones a causa del VRS en menores de 5 años, de ellos se estimaba que 3,4 millones necesitarían hospitalización, además de las 4 millones de muertes a causa de virus respiratorios, siendo los neonatos y lactantes personas de riesgo(5). A nivel europeo, en el año 2023 ha habido un aumento de casos notificados en comparación con otros años en la época invernal(6).

En España concretamente, en un estudio realizado en Madrid en el año 2006 se calculó que anualmente se realizaban 15000 y 20000 visitas a las urgencias pediátricas, saliendo de ellas entre 7000 a 14000 ingresos diarios y de 70 a 250 muertes anuales(4). En el año 2022, también en España, se ha calculado que 25 de cada 1000 lactantes menores de 24 meses son ingresados en el hospital por el diagnóstico de bronquiolitis(2).

En cambio, según un estudio realizado en 2023 por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RNVE) en una vigilancia centinela realizada en España en atención

primaria, se contabilizan 73,4 casos de VRS por 100000 habitantes, siendo en niños de 0 a 4 años los casos más destacados con 281,3 por 100000 habitantes. También se realizaron muestras centinela sobre el VRS(6).

Gráfico 1: VRS por edades en España en Atención Primaria (6)

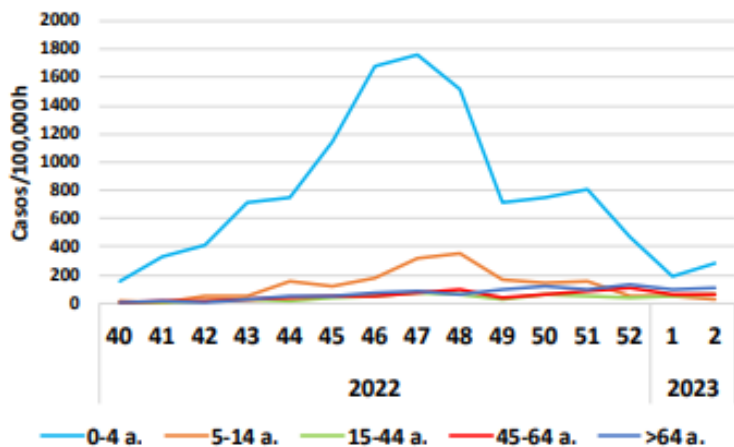
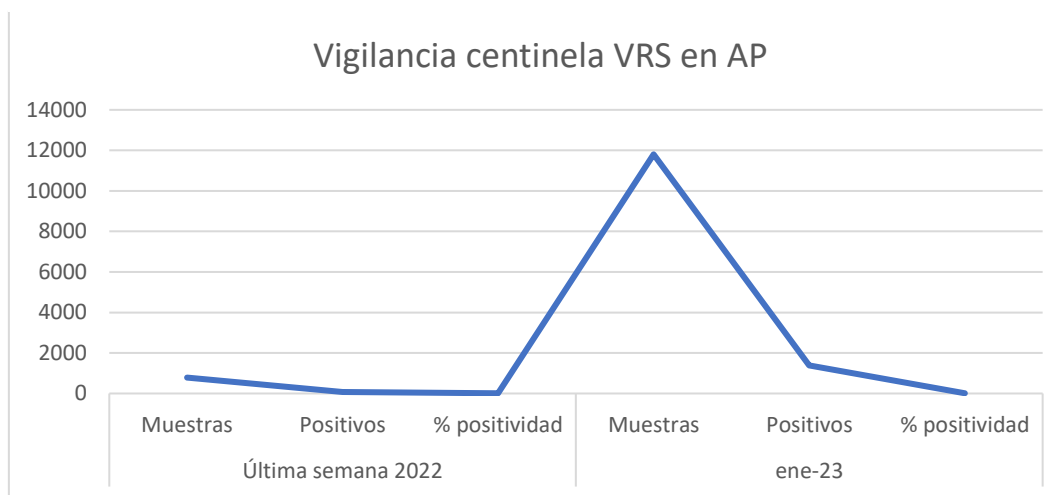


Gráfico 2: Vigilancia centinela de VRS en AP (6)



Mientras el VRS en el hospital deja unos datos distintos como 3 casos por 100000 habitantes, siendo una vez más la edad destacada la de niños de 0 a 4 años con 16,7 casos por 100000 habitantes; pudiendo mostrar en este gráfico el aumento de las hospitalizaciones en este rango de edad a partir de la última semana de septiembre hasta la última semana de noviembre. Al igual que en atención primaria, también se ha hecho una vigilancia centinela sobre el virus en los hospitales(6)

Gráfico 3: VRS por edades en España en hospitales (6)

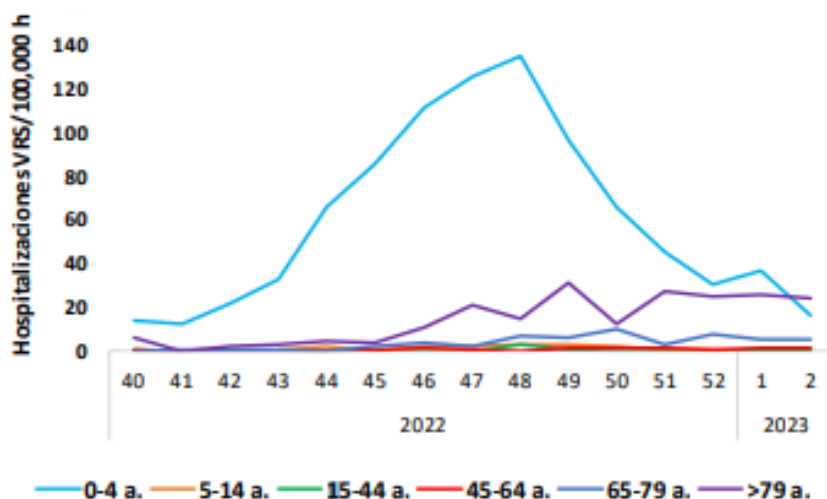
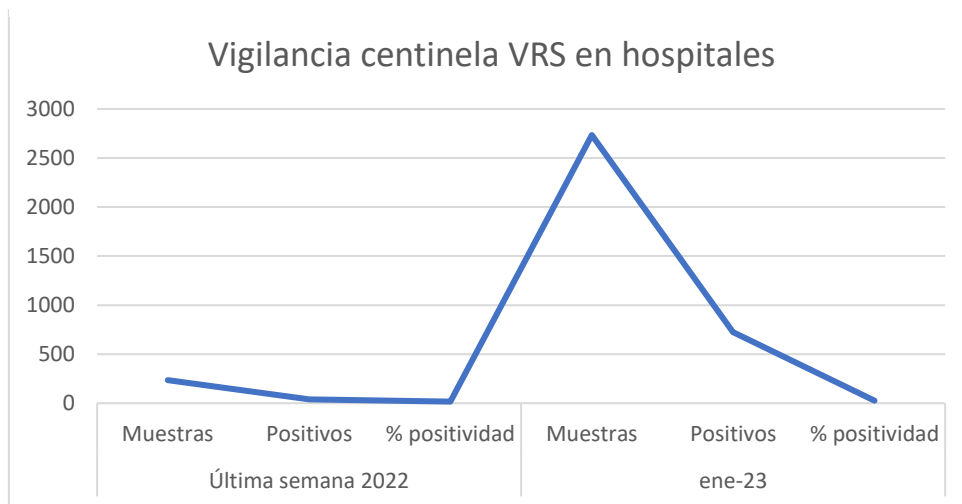


Gráfico 4: Vigilancia centinela de VRS en hospitales (6)



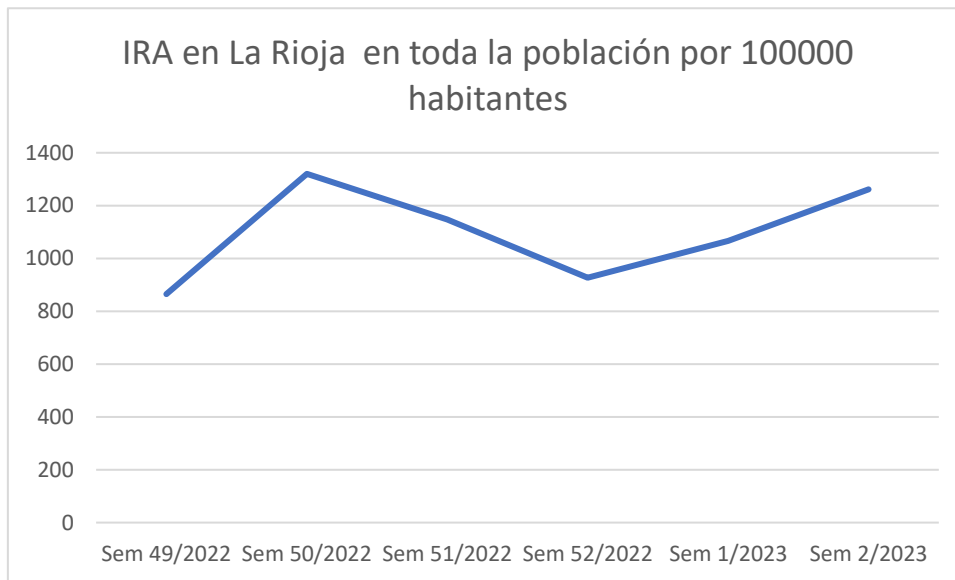
Fuente: Elaboración propia

Aun así, a medida que el lactante va creciendo, la probabilidad de ingresar en el hospital es menor, aunque no se descarte la posibilidad(7). Además, a largo plazo, haber sido infectado por el VRS puede dejar secuelas en los niños como hiperreactividad en las vías respiratorias y asma(5).

Por otro lado, en La Rioja, después de que se han relajado las medidas de higiene y protección durante la pandemia de Covid 19, como las mascarillas y el lavado de manos, los casos de bronquiolitis han incrementado rápidamente y se asocian con cuadros más graves. La directora del hospital de Logroño declaró en el año 2022 que las patologías se adelantaron comparativamente con otros años, ya que solían darse los picos de incidencia

máximos en el mes de diciembre y en el 2022 los picos comenzaron en el mes de octubre. Aquel invierno contabilizaron una media entre 70 y 90 niños atendidos en el servicio de urgencias acabando ingresados un 2% de ellos(8). Teniendo en cuenta el estudio realizado por RNVE en La Rioja los casos de infecciones respiratorias agudas (IRA) en atención primaria en toda la población son los siguientes:

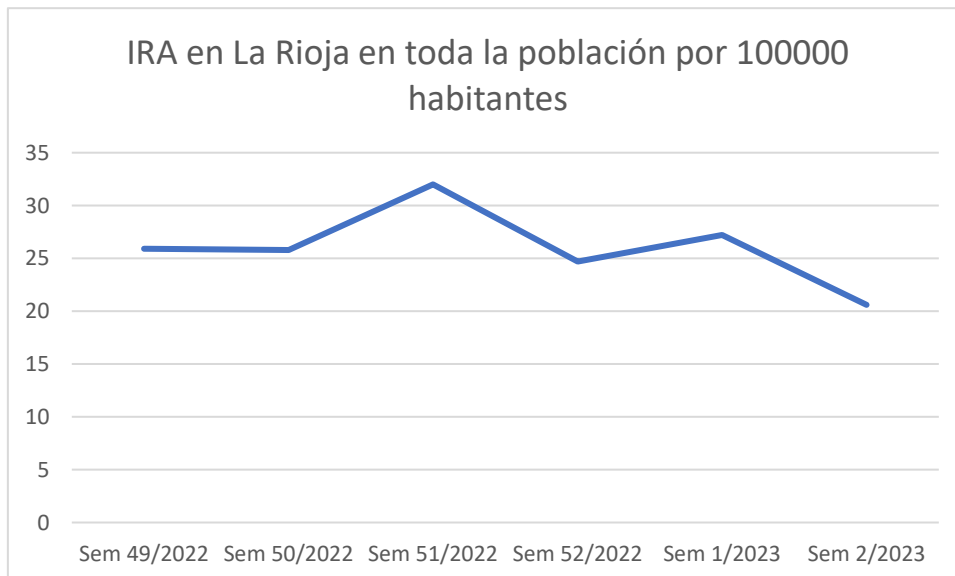
Gráfico 5: IRA en La Rioja en toda la población por 100000 habitantes (6)



Fuente: Elaboración propia

Y los casos de IRA en hospitales:

Gráfico 6: IRA en La Rioja en toda la población por 100000 habitantes (6)



Fuente: Elaboración propia

1.3 ETIOPATOGENIA DEL VRS

Los neonatos empiezan a enfermar generalmente en cuanto se acerca el invierno y/o en los meses invernales y lluviosos, ya que es un virus estacional y tiende a manifestarse concretamente siempre en la misma época del año. Aun así, dependiendo del país de origen de los lactantes, puede variar el pico de esta epidemia(9). Se transmite después de un contacto estrecho directo con secreciones contaminadas por este virus, así como la saliva, mucosidades, al respirar secreciones en forma de aerosoles, etc. O de forma indirecta como al tocar objetos contaminados por el virus(1,2,10).

Entre tanto, el VRS es un Pneumovirus donde se han identificado dos grupos principales, el grupo A y el grupo B. Está formado por una doble capa lipídica de la cual salen proteínas, siendo las más cruciales las proteínas G y F. Además, el virus está establecido por una hebra de ácido ribonucleico (ARN)

lineal de simetría helicoidal con un diámetro de 90 a 120 nm, tiene una cadena simple y su polaridad es negativa. Este virus contiene 15000 bases con 10 genes que codifican 11 tipos de proteínas, 9 de ellas son proteínas estructurales y las 2 restantes son funcionales. Estas proteínas son las ya mencionadas G y F que son

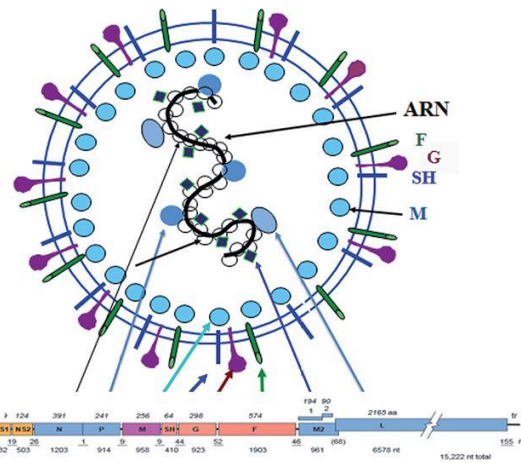


Ilustración 1: Estructura VRS (11)

cruciales para el ataque a la célula infectada. Las proteínas no glicosiladas que se encuentran entre la cápsula y el manto del virus, llamándose matriz viral en la cual está la proteína SH que tiene como función utilizarse como un canal de iones y retrasar la muerte de las células infectadas. Las proteínas que forman la cápsula del virus: la nucleoproteína N, la fosfoproteína P, y la polimerasa L que también se les asocia al ARN genómico. Por último, las dos proteínas no estructurales que están en menor cantidad en el virus, pero acumuladas en las células infectadas por este(5,10,11).

Una de las curiosidades del VRS es que puede infectar células dendríticas y permanecer en ellas latente durante un tiempo prolongado debido al óxido nítrico. También es capaz de producir viremia y diseminación extrapulmonar. Además, el hecho de que un neonato

se haya infectado con el virus, no significa que este no se pueda reinfectar. Estudios han concluido que las tasas de infección del primer año de infección al segundo año varían un 75-83% mientras que del segundo año al tercero varían hasta un 46-65%. Estos datos determinan que la inmunización tras la infección no es completa ni duradera(4,7).

1.4 CLÍNICA DEL VRS

McConnochie en 1993 estableció unos criterios clínicos sobre la bronquiolitis basándose en que los síntomas principales son la tos, infección respiratoria con fiebre y sibilancias en la auscultación y que, si los síntomas volviesen a aparecer en el lactante en un tiempo menor de una semana, esta infección se considerará del mismo episodio que la anterior. Respecto al tiempo de incubación, el periodo es breve, los síntomas comienzan a manifestarse temprano. El cuadro clínico al igual que instauró McConnochie empieza con síntomas como la tos y estornudos con posible presencia de fiebre. Los pediatras, a la hora de auscultar al neonato es muy frecuente que escuchen sibilancias o crepitantes acompañado de un aumento del trabajo respiratorio siendo la tos seca el síntoma que más persiste en el tiempo. Cuando el neonato necesita de atención médica continua y requiere de hospitalización, suele ser porque el lactante comienza con una disnea severa, habiendo transcurrido 24 o 48 horas tras la infección(2). Según los autores Silver y Nazif, la infección por el virus respiratorio sincitial comienza en las vías respiratorias altas debido al contacto con secreciones contaminadas, causando un periodo de incubación de entre dos y ocho días. Después de que el virus se inocule en la persona, la infección pasaría a ser en las vías respiratorias bajas, ya que las células infectadas se unen con las células sanas(5).

Los factores de riesgo que influyen a la hora de infectarse del VRS son varios. Las condiciones climatológicas, la genética del neonato, la edad, el estado nutricional, la anatomía y el desarrollo de las vías respiratorias y la cantidad de anticuerpos que la madre transfirió al bebé durante la gestación(10). Los lactantes con más vulnerabilidad son aquellos con anomalías pulmonares, insuficiencia cardíaca, enfermedades neuromusculares, fibrosis quística o inmunosupresión severa (5). Además, la prematuridad y el bajo peso al nacer aumentan hasta cinco veces más la tasa de hospitalización frente a un lactante con un peso aproximado de 2500 gr (9).

En cuanto a los factores de riesgo sociales, la lactancia materna también se ha demostrado que reduce al 50% el riesgo de infección comparado con lactantes alimentados con lactancia artificial. El cuidado que los padres les brindan a los neonatos también influye en la posibilidad de infección de este, por ejemplo, padres fumadores y/o dormir en el mismo cuarto con otro niño, ya que, la sobre exposición hace que los bebés sean más propensos a una dosis mayor de infección(9).

1.5 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA LA DETECCIÓN DEL VIRUS

Para el diagnóstico de la bronquiolitis, los expertos se basan en la exploración física y en la anamnesis. Para la anamnesis es muy importante investigar en los factores de riesgo que indican que la enfermedad puede complicarse, así como, prematuridad, enfermedades cardiológicas, pulmonares, bajo peso al nacer, pobreza, tabaquismo en el entorno del neonato, etc. Respecto a la exploración física, hay que prestar mucha atención en la hidratación y la oxigenación, además de la auscultación pulmonar, rechazo a la alimentación, taquipnea, cianosis, letargia, aleteo nasal y apnea. Para la exploración física, se puede utilizar una escala, aunque según este artículo ninguna escala ha sido validada. Aun así, la tabla más utilizada en la práctica clínica es la de Wood-Downes indicando con una puntuación de 0 a 3 una afectación leve de la enfermedad, de 4 a 5 una afectación moderada y 6 o más puntos una afectación grave(12).

Tabla 1: tabla de Wood Downes (12)

	0	1	2
SatO ₂	SatO ₂ ≥ 95% en aire ambiente	95% > SatO ₂ ≥ 92% en aire ambiente	SatO ₂ ≤ 92% en aire ambiente
Frecuencia respiratoria	< 50 rpm	50-60 rpm	> 60 rpm
Sibilancias espiratorias	Leves	Toda la espiración	Inspiratorias y espiratorias Audibles sin fonendo
Musculatura accesoria	Ninguna Intercostal leve	Intercostal moderada y suprasternal	Intensa Bamboleo, aleteo

En cuanto a los test virológicos, están recomendados en pacientes que no están hospitalizados, ya que su utilidad es la de establecer cohortes hospitalarias cuando no se puede aislar a los pacientes en habitaciones individuales. Entre los test virológicos se encuentran la inmunofluorescencia (IF), la inmunocromatografía (IC), la enzimoimmunoanálisis (EIA) y la proteína C reactiva (PCR) ya mencionada

anteriormente. A continuación, una tabla que resume los test diagnósticos, entrando la IC y la IEA dentro de los test rápidos de antígenos(13):

Tabla 2: Test virológicos para el VRS(13)

Test	Tiempo	Ventajas	Desventajas
Cultivo celular	3-7 días	Alta especificidad	Limitada sensibilidad Laboriosa
RT- PCR	1-4 horas	Alta sensibilidad Cuantitativas Posibilidad de paneles múltiples	Instalaciones gran nivel y experiencia Caro Gran sensibilidad en co-detección vírica: difícil diferenciar colonización-infección
IF	1 hora	Rápido	Limitada sensibilidad Experiencia (personal entrenado)
Test rápidos antígenos	Minutos	Rápido Fácil de usar	Limitada sensibilidad

Por último, entre las pruebas complementarias están la pulsioximetría transcutánea pudiendo ser la saturación de oxígeno (SatO₂) una razón por la que el paciente permanezca más tiempo hospitalizado. La gasometría capilar, para pacientes con una SatO₂ menor de 90% ya que no se recomienda esta prueba de forma rutinaria en neonatos con esta enfermedad. La radiografía de tórax también indicada en pacientes con una afectación grave de la enfermedad ya que no están relacionados los resultados de la radiografía con una gravedad de la bronquiolitis. Las analíticas no están muy recomendadas porque los resultados son inespecíficos, pero los resultados sobre la proteína C reactiva podría ser de utilidad para descartar una infección bacteriana y poder hacer diagnóstico diferencial. Realizar un urocultivo podría ser interesante, puesto que se ha demostrado que en neonatos menores de 2 meses con infección por el VRS tienen una mayor incidencia en infecciones urinarias(12).

1.6 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO FRENTE AL VRS

La prevención a la enfermedad causada por el VRS está enfocada en un correcto uso de la higiene para así evitar la transmisión del virus. Las medidas higiénicas que han de ser tomadas son cruciales, como, por ejemplo, evitar la exposición del bebé con el humo del tabaco, evitar entornos contagiosos como la guardería y una buena higiene de manos por parte de las personas que tienen contacto con el neonato. Estas medidas se deberían intensificar en los periodos donde el virus tenga el mayor pico. La higienización, no solo envuelve el lavado de manos, teniendo en cuenta que un lactante empieza a explorar e investigar su entorno a los meses de nacer, hay que tener mucho cuidado con los juguetes y objetos que el neonato quiere coger limpiándolos previamente. Estas pautas de prevención serían previas a la inmunoprofilaxis del virus(4).

En cuanto al tratamiento de esta enfermedad, los fármacos más utilizados son los broncodilatadores como el salbutamol, en casos extremos podría llegar a usarse la adrenalina. Aun así, esta enfermedad se basa en atender las medidas de soporte ya que no existen más medidas terapéuticas para afrontar la enfermedad(2).

Por otra parte, para la prevención de la bronquiolitis, se están haciendo avances importantes respecto a los anticuerpos monoclonales. Hoy en día, existe la profilaxis con una vacuna realizada mediante anticuerpos monoclonales que tiene como objetivo proteger al neonato de una infección respiratoria en las vías bajas mediante anticuerpos neutralizantes(5). También hay un estudio, llamado MATISSE, sobre una vacuna frente al VRS en la mujer embarazada para proteger a los recién nacidos del virus. Esta vacuna está todavía en estudio y va dirigida a los grupos A y B del VRS(14).

1.7 LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos monoclonales (mAbs) son glucoproteínas que están producidas mediante una fusión del linfocito B y un plasmocitoma no secretor; a esta fusión se le llama hibridoma. Estas glucoproteínas están representadas en reconocer un solo antígeno. La característica de los anticuerpos monoclonales es que tienen más afinidad y especificidad en unirse con los antígenos y que esa unión es más reproducible que con anticuerpos

policlonales. Existen distintos tipos de anticuerpos monoclonales basándose en su estructura, entre ellos se encuentran los murinos, los quiméricos, los humanos y los humanizados(15).

Los anticuerpos monoclonales murinos se consiguen a raíz de hibridomas murinos; los quiméricos a raíz de la unión de cadenas ligeras y pesadas de anticuerpos murinos con la región constante de cadenas ligeras y pesadas de anticuerpos humanos; los humanos son conseguidos por recombinación genética, se producen en animales transgénicos que portan inmunoglobulinas humanas. Por último, las humanizadas se



Ilustración 2: Tipos de anticuerpos monoclonales (15)

consiguen a través de hacer una transferencia de las regiones hipervariables de los anticuerpos murinos a la molécula de un anticuerpo monoclonal humano(16).

1.8 ANTICUERPO MONOCLONAL HUMANIZADO

La vacuna contra el VRS que está en uso es un anticuerpo monoclonal humanizado que tiene la función de inhibir la fusión y neutralizar el subtipo A y las cepas B del virus respiratorio sincitial. Para preparar esta vacuna se necesita un ADN recombinante de un anticuerpo monoclonal murino y está indicado en una población concreta(4). Hoy en día, no existe ninguna otra vacuna que sea eficaz, esta es la única vacuna aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos (EEUU) para la infección respiratoria baja causada por el VRS(17). Aun así, esta vacuna solo está indicada en lactantes con factores un gran riesgo de infección por VRS. Mientras, la administración de este anticuerpo sería por vía intramuscular con una dosis de 15mg/kg, siendo cinco la máxima dosis por mes(5).

2. JUSTIFICACIÓN

El VRS es un virus que afecta a nivel mundial a una población diana muy vulnerable como son los lactantes, dado que su sistema inmunológico es más sensible, estos son más susceptibles de padecer bronquiolitis.

Además, debemos tener en cuenta que la hospitalización y los problemas que causa la bronquiolitis suponen un elevado coste en la sanidad pública. Ya que este problema, aparte de reducir la calidad de vida de los lactantes y sus familias, también genera una sobrecarga de trabajo en el área pediátrica, afectando tanto a las consultas de atención primaria, como a las urgencias hospitalarias y a las Unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

La investigación en cuanto a las mejoras en inmunoprofilaxis podría reducir de forma significativa los recursos sanitarios, así como producir mejoras a corto, medio y largo plazo a los lactantes y sus familias.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

- Identificar factores de mejora en la calidad de vida de los lactantes y sus familiares.

3.1.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer el perfil de los afectados por el VRS y sus consecuencias.
- Identificar el funcionamiento de los anticuerpos monoclonales y su posible aplicación en lactantes en un futuro próximo.
- Describir mejoras en la salud de los lactantes inmunizados con anticuerpos monoclonales a largo plazo.
- Detallar las ventajas y características que supondría una inmunización poblacional frente al VRS dirigida a todas las gestantes.

4. METODOLOGÍA

4.1 TIPO DE ESTUDIO

En este Trabajo de Fin de Grado se ha realizado una revisión bibliográfica basada en la evidencia científica sobre la inmunoprofilaxis del virus respiratorio sincitial ya sea vacunando a gestantes o mediante anticuerpos monoclonales en neonatos.

El primer paso para este trabajo fue elaborar la pregunta PICO.

Tabla 3: Pregunta PICO

PREGUNTA PICO			
P (paciente)	I (intervención)	C (comparación)	O (objetivos)
El trabajo está dirigido a los lactantes	El uso de anticuerpos monoclonales en neonatos e inmunización dirigida a todas las gestantes	La no inmunoprofilaxis a embarazadas ni lactantes	La mejora de la calidad de vida de los lactantes tras la inmunización de VRS

Fuente: Elaboración propia

4.2 FUENTES DE INFORMACIÓN

Para la realización de este, la primera etapa ha sido la búsqueda de artículos científicos con la finalidad de encontrar información para las respuestas de los objetivos planteados en bases de datos como Pubmed y Elsevier. Además de bibliotecas online como Dialnet y en páginas u organismos oficiales como la Asociación Española de Pediatría (AEP), Asociación Española de Vacunología (AEV), European Foundation for the Care of Newborn Infants (EFCNI) y Annals of Allergy, Asthma and Immunology que es una revista médica académica publicada mensualmente por American College of Allergy, Asthma and Immunology.

4.3 TÉRMINOS UTILIZADOS Y OPERADORES BOOLEANOS

Para determinar y orientar la búsqueda, como se refleja en la siguiente tabla, se han utilizado unas palabras clave relacionadas con el trabajo. Por esa razón, se han empleado los términos MeSH y DeCS, es decir, Medical Subject Headings y Descriptores Científicos de la Salud. Respecto a los operadores booleanos he usado únicamente el booleano AND, ofreciendo así una búsqueda más limitada para el trabajo.

Tabla 4: Términos DeCS y MeSH

Términos DeCS	Términos MeSH
Virus respiratorio sincitial	Respiratory Syncytial Virus
Bronquiolitis	Bronchiolitis
Anticuerpos monoclonales	Antibodies, Monoclonal
Embarazo	Pregnancy
Vacunas	Vaccines

Fuente: Elaboración propia

Tabla 5: Términos libres

Términos libres en castellano	Términos libres en inglés
Neonatos	Neonates

Fuente: Elaboración propia

4.4 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Para poder realizar una búsqueda más limitada, completa y concisa de los artículos utilizados para el trabajo, se han aplicado una gama de filtros y criterios a la hora de excluirllos o incluirlos.

Tabla 6: Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Texto completo	Artículos sobre inmunización materna para un virus que no fuese VRS
Artículos con < antigüedad a 2019	Artículos sobre mAbs para otros virus
Artículos dirigidos a lactantes, neonatos y gestantes	Artículos dirigidos a otros grupos de población
Idioma inglés o español	Otros idiomas

Fuente: Elaboración propia

4.5 ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

En la siguientes tablas se muestran las estrategias de búsqueda utilizadas en cada base de datos con los filtros y criterios utilizados, la combinación de palabras clave, los resultados

obtenidos, los artículos seleccionados de forma esquemática y el número de referencia de cada artículo seleccionado.

La base de datos Pubmed se creó en EEUU siendo disponible para la población en 1996. Este recurso es gratuito y apoya la búsqueda de literatura biomédica para así poder mejorar la salud.

Tabla 7: Estrategias de búsqueda en Pubmed

PUBMED					
Fecha de búsqueda	Palabras clave	Filtros	Artículos obtenidos	Artículos seleccionados	Nº de referencia
06/12/2022	Monoclonal antibody and RSV	Texto completo gratis, últimos 5 años. Español e inglés	400	7	19, 21, 22, 23, 24,26,28
09/12/2022	Pregnancy and vaccines and respiratory syncytial virus	Texto completo gratis, últimos 5 años. Español e inglés	103	2	24, 33
20/12/2022	Pregnancy and respiratory syncytial virus	Texto completo gratis, últimos 5 años. Español e inglés	112	3	20,32,33
25/02/2023	Neonates and RSV	Texto completo gratis, últimos 5 años. Español e inglés	334	3	21,29,32

Fuente: Elaboración propia

La biblioteca online Dialnet se creó en la Biblioteca y el Servicio Informático de la Universidad de La Rioja, España. El objetivo principal de esta base de datos es la divulgación de literatura científica hispana.

En Dialnet no hay opción de aplicar filtros en la búsqueda de los artículos, pero he hecho la selección en base a los criterios de tener el texto completo, últimos 5 años e idioma español.

Tabla 8: Estrategias de búsqueda en Dialnet

DIALNET					
Fecha de búsqueda	Palabras clave	Filtros	Artículos obtenidos	Artículos seleccionados	Nº de referencia
03/01/2023	Bronquiolitis y neonatos	Texto completo y español, últimos 5 años	4	1	17
06/01/2023	Anticuerpos monoclonales y bronquiolitis	Texto completo y español, últimos 5 años	1	1	17
06/01/2023	Embarazo y VRS	Texto completo y español, últimos 5 años	3	0	
06/01/2023	Anticuerpos monoclonales y neonatos	Texto completo y español, últimos 5 años	2	1	17
06/01/2023	Anticuerpos monoclonales y VRS	Texto completo y español, últimos 5 años	2	1	17
06/01/2023	Embarazo y vacunas y VRS	Texto completo y español, últimos 5 años	1	0	

Fuente: Elaboración propia

ScienceDirect es una base de datos que ofrece una búsqueda científica y médica y es operado por el editor neerlandés Elsevier. Fue creado en 1997 y las revistas publicadas se dividen en cuatro secciones: Ingeniería y Ciencias Físicas, Ciencias de Vida, Ciencias de Salud, y Humanidades y Ciencias Sociales.

Tabla 9: Búsqueda realizada en la base de datos ScienceDirect

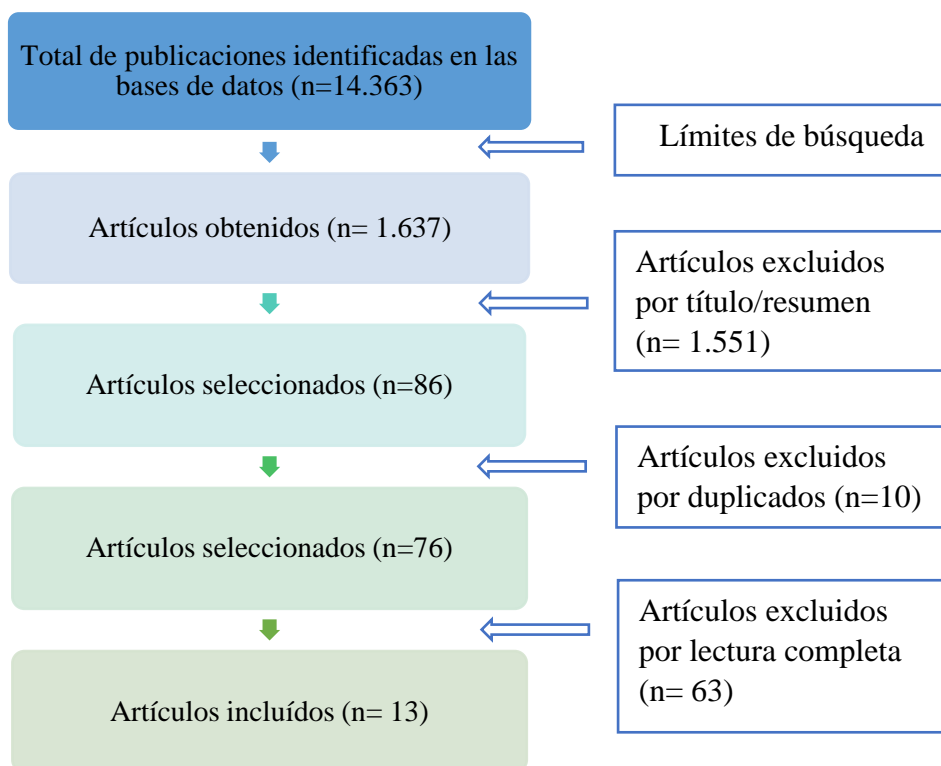
ELSEVIER/SCIENCEDIRECT					
Fecha de búsqueda	Palabras clave	Filtros	Artículos obtenidos	Artículos seleccionados	Nº de referencia
02/02/2023	Rsv and monoclonal antibodies	Texto completo gratis, últimos 5 años.	487	2	29,31
04/02/2023	Rsv and vaccine and neonates	Texto completo gratis, últimos 5 años.	161	2	29,31

Fuente: Elaboración propia

4.6 SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

El siguiente diagrama muestra la búsqueda realizada en todas las bases de datos para la selección de los artículos utilizados en este trabajo.

Diagrama 1: Selección de artículos



Fuente: Elaboración propia

Respecto a la organización llevada a cabo para la realización de este trabajo, se ha hecho un cronograma donde se pueden ver los tiempos utilizados para cada apartado del Trabajo de Fin de Grado en el Anexo I.

5. RESULTADOS

5.1 EL PERFIL DE LOS AFECTADOS POR EL VRS Y SUS CONSECUENCIAS

Para ciertos neonatos, una infección por VRS puede tener consecuencias graves e incluso puede llegar a ser mortal si esta infección llegase a las vías respiratorias inferiores. Como ya ha sido mencionado anteriormente, esta enfermedad es especialmente peligrosa para los recién nacidos prematuros y los neonatos con displasia broncopulmonar (DBP) o enfermedad cardíaca congénita(17,18). Además de los factores de riesgo médicos, existen otros como que el lactante tenga una edad inferior a 6 meses cuando sea temporada del VRS, ser hijo de un parto múltiple, ser de género masculino, tener hermanos en guarderías, antecedentes familiares de asma o alergias, déficit de lactancia materna etc(18,19).

También hay que tener en cuenta que las infecciones por este virus no solo afectan a la tasa de hospitalizaciones, sino que también pueden tener efectos negativos a largo plazo en la salud de los niños, sobre todo en los lactantes que han sido hospitalizados por ello. Haber tenido VRS en la infancia puede ser un factor de riesgo importante para tener en los primeros diez años de vida problemas respiratorios como asma, silbidos repetitivos o función pulmonar disminuida(18,20). Estos efectos a largo plazo pueden afectar negativamente la calidad de vida de los niños y familiares, por ello es relevante que aquellos niños sean supervisados en cuanto a su salud respiratoria y bienestar. También está recomendado llevarlos al médico para una revisión con un neumólogo infantil cada seis meses durante los primeros tres años de vida del lactante y a lo largo del tiempo seguir monitorizando su función pulmonar y/o cualquier problema respiratorio hasta la adultez(18).

Según el estudio de este artículo, los lactantes con antecedentes de haber sufrido una infección por el VRS tienen un riesgo de 2 a 12 veces mayor que los lactantes que no lo han sufrido de desarrollar asma pediátrica(21). También es verdad que las infecciones primarias son más graves que las siguientes, pero estas últimas se caracterizan por ocurrir

con más frecuencia durante el segundo y el tercer año de los lactantes con alrededor de un 80% (2º infección) y 46-65% (3º infección)(22).

Como se ha comentado anteriormente, hay una conexión entre sufrir esta infección en la infancia con poder desarrollar una función pulmonar reducida durante la adolescencia, es decir, poder desarrollar una enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Estas consecuencias causadas por el virus parecen estar relacionadas con lesiones causadas directamente con el mismo virus o también con factores preexistentes, causando la duda de si el vínculo etiológico entre la infección y el desarrollo del asma sea un desencadenante de una predisposición ya existente del asma(21). Sin embargo, se ha demostrado que el asma es un conjunto de condiciones heterogéneas que tiene distintos mecanismos moleculares de enfermedad, aunque los síntomas sean comunes. Estos distintos mecanismos moleculares son llamados endotipos de asma. Entonces, el VRS puede que influya en algunos de los endotipos del asma, pero no en otros(20).

A continuación, en la siguiente tabla se puede ver como el VRS afecta a distintos grupos de la población:

Tabla 10: Características del VRS en distintas poblaciones(23)

	Carga de enfermedad	Características clínicas	Mortalidad	Diagnóstico	Observaciones
Mujeres embarazadas	En países de altos ingresos: tasa de ataque 10%-13% (2º y 3º trimestre); países de ingresos bajos y medianos: tasa de ataque 2%-4% (2º y 3º trimestre)	Infecciones del tracto respiratorio superior (40-90%); fiebre (<30%); dolor de cabeza (aproximadamente 40%), infecciones del tracto respiratorio inferior (aproximadamente 50%), neumonía (aproximadamente 5%)	Ninguno	PCR y serología	Poco reconocido La descendencia generalmente no se ve afectada Pocos estudios
Niños < 1 año	Tasa de ataque: 50%-70%; primera causa de hospitalización (aproximadamente 120.000/año en Estados Unidos; 3%); 600.000 visitas ambulatorias	Bronquiolitis/neumonía (70%-85%), apnea en <1 mes, infecciones del tracto respiratorio superior y otitis media aguda (30%-60%), fiebre	En países de ingresos medianos/bajos segunda causa de mortalidad En países de ingresos altos <1% de mortalidad en	PCR	Infecciones primarias más graves Factor de riesgo de enfermedad grave: edad temprana y prematuridad

		(aproximadamente 50%)	bebés sanos; 2% bebés prematuros		
Niños < 5 años	Primera causa de infección respiratoria baja/neumonía 33 millones de episodios; Infección del tracto respiratorio inferior/año 3,2 millones de ingresos hospitalarios y 2 millones de visitas ambulatorias (aproximadamente el 4%)	Bronquiolitis (20%-30%), neumonía (10%-40%), infecciones del tracto respiratorio superior (30%), sibilancias o asma (20%-60%)	60.000–120.000 muertes/año	PCR	Causa más común de neumonía en países de ingresos medios/bajos y países de altos ingresos

Fuente: Elaboración propia

5.2 EL FUNCIONAMIENTO DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES Y SU POSIBLE APLICACIÓN EN LACTANTES EN UN FUTURO PRÓXIMO

La utilización de mAbs para la inmunización pasiva es una técnica prometedora para proteger a los neonatos de las infecciones. Los mAbs pueden producirse en grandes cantidades con gran especificidad y consistencia *in vitro*, y presentar un riesgo biológico mínimo. Además, estos experimentos pueden ser modificados para mejorar su potencia de neutralización, prolongar su semivida y alterar su función efectora para que sean más eficaces y seguros en la neutralización de patógenos específicos. Específicamente, la combinación de mAbs de mayor potencia y vida media prolongada puede afectar a la dosis necesaria; una mayor potencia significa que se necesita menos anticuerpo para neutralizar el antígeno y alcanzar una concentración eficaz, y una vida media prolongada mantiene esa concentración eficaz durante más tiempo. Esto puede resultar en una dosis más baja, lo que facilita su administración y reduce la frecuencia de administración(23).

Aunque en el presente no haya vacunas ni antivirales en contra del VRS(24,25), la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) otorgó en 1999 la autorización de comercialización para un anticuerpo monoclonal humanizado murino que se dirige al sitio antigénico II localizados en la proteína F del VRS como profilaxis contra el virus respiratorio sincitial(18,21,25). Sin embargo, este anticuerpo monoclonal tiene un alto coste (£3000-£5000) y una corta duración lo que hace que se limite mucho su uso reduciéndose a una

cierta parte de la población(19,24,26). Por lo tanto, la recomendación del uso de esta profilaxis está autorizada en los casos de lactantes prematuros antes de su primer año de vida, neonatos prematuros con DBP durante los primeros dos años de vida y los lactantes con problemas cardíacos congénitos sin importar su edad gestacional, reduciendo así el riesgo de hospitalización(18,25). Aun así, en España, La Comisión de Estándares de la SENEo ha vuelto a publicar las mismas recomendaciones respecto al uso del anticuerpo monoclonal murino humanizado que en 2015(27).

Tabla 11: Recomendaciones uso de mAb murino humanizado(28)

Recomendación de profilaxis con mAb murino humanizado en prematuros sin DBP ni cardiopatía congénita
Edad gestacional $\leq 28 + 6$ días y edad ≤ 9 meses al inicio de la estación VRS
Edad gestacional $29 + 0$ a $31 + 6$ días y ≤ 6 meses al inicio de la estación VRS
Edad gestacional $32 + 0$ a $34 + 6$ días que reúnan los 2 criterios mayores: edad menor de 10 semanas al inicio de la estación VRS (nacidos a partir del 6 de agosto inclusive) y con al menos un hermano que acude al colegio o guardería
Recomendación de profilaxis con mAb murino humanizado en pacientes con DBP
Todos en el primer año de edad cronológica
En el segundo año es recomendable hacer profilaxis en aquellos en los que persista la necesidad de tratamiento médico o se considere adecuado debido al alto riesgo del paciente definido por su situación clínica
Dosis: 15mg/kg en intervalos mensuales durante toda la estación VRS (máximo 5 dosis)(18,28)

Los lactantes que cumplieran alguno de estos requisitos para ser vacunado, recibirán 5 inyecciones, una inyección mensual, ya que tiene una vida media de 19 a 27 días, en el muslo de la pierna siendo la dosis a inyectar dependiente del peso del bebé, aunque suelen inyectarse 15mg/kg(17–19,21,23,26). Es importante dejar un intervalo de 4 semanas entre las inyecciones, especialmente entre la primera y segunda para evitar infecciones progresivas(18). También cabe destacar que la administración del mAb debe ser únicamente en la temporada VRS, empezando con la primera inyección antes de que suba la prevalencia de los casos por infección(26). Respecto a los efectos adversos de este anticuerpo monoclonal, después de varios ensayos controlados, los más frecuentes son la fiebre, nerviosismo y enrojecimiento temporal de la zona de inyección(17–19). Estos efectos suelen ser leves y de corta duración(18).

Gracias a que el anticuerpo monoclonal murino humanizado ha demostrado que los mAbs pueden ayudar a prevenir la infección por VRS, hay varios mAbs de acción prolongada

que se encuentran en desarrollo(21). A día de hoy, hay un anticuerpo monoclonal muy prometedor que ya ha completado la fase III de un ensayo llamado Melody(28,29). A diferencia del anticuerpo monoclonal murino humanizado que ofrece un 55% de eficacia en contra de las hospitalizaciones y 30 días de protección, este es un anticuerpo monoclonal humano recombinante de acción prolongada que tiene una sustitución de tres aminoácidos, resultando en una vida media más larga (de 63 a 73 días)(21,23,29). Este mAb es de una sola dosis y evoca mayor eficacia contra las hospitalizaciones con un 62% y una duración de protección de 150 días(23,29,30). Se espera que este anticuerpo sea más asequible económicamente costando menos que una sola dosis del anticuerpo monoclonal murino humanizado, llegando también a un rango mayor de la población como a los lactantes sanos ya que también sufren una gran carga de poder enfermar por el virus respiratorio sincitial(29).

Este anticuerpo monoclonal se caracteriza por tener una alta potencia y con ello poder neutralizar las cepas A y B del virus con una afinidad mayor de 50 que con el mAb murino humanizado(21,23). Esto ofrece una protección más rápida y directa ya que puede ser efectiva en toda la temporada del VRS con una sola dosis. Hay varios estudios que están probando la eficacia de este mAb y en ellos se puede observar que se podría utilizar este método para la protección de los lactantes durante la temporada del VRS. De acuerdo con estos estudios, se ha demostrado que a los lactantes les redujo un 70% la asistencia médica y un 78% la hospitalización comparándolo con los neonatos prematuros sanos vacunados con placebo. Estos resultados fueron efectivos los 150 días que dura la dosis(21,30).

A pesar de que la prevención de infecciones respiratorias ha avanzado mucho a lo largo de los años y los anticuerpos monoclonales (mAb) son un buen instrumento para las infecciones causadas por un virus ya que tienen una alta capacidad de dirigirse a epítomos específicos para neutralizar los patógenos virales(29).

Respecto a los mAb que se utilizan contra las infecciones virales hay una advertencia que hay que tener en cuenta. Esta es la presión selectiva de que ocurran mutaciones de escape de anticuerpos ya que se han identificado algunos mutantes virales que son resistentes a los anticuerpos monoclonales (MARM) en algunos pacientes tratados con mAbs. En estos casos, los MARM deberían aislarse o derivarse para estudio(29).

El anticuerpo monoclonal murino humanizado, se dirige al epítipo del sitio II en la glicoproteína de fusión, que esta se encarga de la fusión de las membranas de las células virales y del huésped. Esto acarrea que esta proteína sea una ventaja a la hora de estudiar los MARM ya que esta proteína y los MARM están compuestos de estructuras cocrystalinas(29).

5.3 MEJORAS EN LA SALUD DE LOS LACTANTES INMUNIZADOS CON ANTICUERPOS MONOCLONALES A CORTO Y LARGO PLAZO

Debido a las consecuencias que pueden causar la infección por el VRS, es de vital importancia la prevención de estas infecciones, ya que estas podrían prevenir futuros problemas pulmonares y mejorar la salud pulmonar a largo plazo evitando sibilancias y asma. A día de hoy, gracias a un anticuerpo monoclonal murino humanizado se han encontrado disminuciones en el riesgo de sibilancias en los primeros años de vida de lactantes prematuros que han utilizado este tratamiento preventivo. Además, ha demostrado que en los bebés en los que está aconsejado utilizarla ha reducido significativamente la tasa de hospitalización con un 48% entre los años 1998 y 2008. También ha demostrado que protege contra el asma infantil a largo plazo(20,21).

De igual manera, se han realizado muchos estudios de seguimiento de sibilancias a los 6 años, en uno de estos estudios realizado en Países bajos, el mAb murino humanizado redujo el asma y la tasa de sibilancias en comparación con el grupo que recibió el placebo. Aunque el asma y función pulmonar diagnosticados por el médico no difirieron entre los grupos vacunados por el placebo y el mAb. En otro estudio, esta vez en Japón, el asma no se redujo tras la inyección de esta vacuna, pero si se redujeron las sibilancias recurrentes. Incluso, se ha comprobado que hoy en día existe la evidencia que garantiza que las vacunas contra el VRS y los mAbs reducen la carga de infecciones del tracto respiratorio inferior y la neumonía, también modulando la carga de sibilancias recurrentes, la función pulmonar y algunos endotipos del asma a largo plazo(20).

También cabe mencionar que los lactantes menores de 6 meses tienen una capacidad reducida de generar memoria efectiva y de larga duración después de la inmunización, la infección por el VRS causa en ellos una menor respuesta inmunitaria. Por lo tanto, la inmunización mediante vacunas en lactantes mayores de 6 meses resultaría más

prometedora que con los recién nacidos y lactantes que ingresan en el hospital en su primera temporada VRS. Así pues, la protección para este rango de edad sería factible mediante la inmunización materna y los mAbs de acción prolongada(21).

En un estudio de un mAb de acción prolongada en la fase 1b/2a se obtuvieron resultados de concentraciones séricas que mantuvieron el nivel de concentración eficaz del 90% en el 87% de los neonatos que recibieron una dosis de 50mg de este anticuerpo monoclonal. En los neonatos prematuros sanos se consiguió en un 90% un aumento 4 veces superior al basal. En otro estudio, se demostró una eficacia del 70,1% en la reducción de la incidencia de infecciones del tracto respiratorio inferior por VRS y en un 78,4% la incidencia de hospitalización. Estos datos se obtuvieron después de un periodo observacional de 150 días tras la administración de una dosis de este mAb en diferentes lugares del mundo y dirigidos a los subtipos A y B del virus(23).

Las infecciones respiratorias del tracto inferior que no han sido producidas por el VRS han sido similares en los grupos vacunados con el mAb de acción prolongada y placebo. Esto sugiere que este mAb no ha modificado la prevalencia de infección de otros patógenos que no sean el virus respiratorio sincitial. Este mAb de acción prolongada se encuentra en ensayos para ser utilizado como prevención contra el VRS en lactantes sanos a término, prematuros tardíos (>35 semanas) y lactantes prematuros (\leq 35 semanas), además que para los mismos grupos que el mAb murino humanizado(23).

Tabla 12: Resumen mAbs(23)

Anticuerpo	Objetivos virales	Características del anticuerpo	Potencia in vitro/in vivo	Fase de desarrollo	Poblaciones objetivo	Comentarios
Anticuerpo monoclonal murino humanizado	Sitio antigénico II (preF y postF)	mAb humanizado, vida media de aproximadamente 28 días	50 a 100 veces más potente que con inmunoglobulina intravenosa, >99 % de neutralización del RSV en ratas algodóneras	Fase IV comercializada (1998)	Lactantes de alto riesgo (prematuros <29 semanas de edad gestacional, enfermedad pulmonar crónica <32 semanas; cardiopatía coronaria <12 meses)	55% de reducción en las hospitalizaciones por RSV, dosificación mensual durante la temporada de RSV (aproximadamente 5 dosis)

Anticuerpo monoclonales de acción prolongada	Sitio antigénico Ø (preF)	mAb humano, vida media de 63-73 días	>50 veces más potente que mAb murino humanizado in vitro, 9 veces más que mAb murino humanizado para reducir la carga viral en ratas algodonerias	Fase IIb/III (en 2020)	Recién nacidos prematuros y nacidos a término	70 % de reducción en infección del tracto respiratorio inferior con asistencia médica, 78 % de reducción en hospitalizaciones por RSV, 1 dosis requerida
---	---------------------------	--------------------------------------	---	------------------------	---	--

5.4 VENTAJAS Y CARACTERÍSTICAS QUE SUPONDRÍA UNA INMUNIZACIÓN POBLACIONAL FRENTE AL VRS DIRIGIDA A TODAS LAS GESTANTES

A veces, prevenir las enfermedades con vacunas activas en los recién nacidos no es posible debido a la falta de desarrollo inmunitario, por eso la inmunización materna es una buena alternativa para combatir las infecciones y mortalidad neonatal. Además, este tipo de inmunización cada vez está ganando más fundamento debido al éxito de la reducción de carga tetánica neonatal, la tosferina infantil y la infección por el virus influenza tras la vacunación vía intramuscular en las gestantes dando beneficios a los lactantes los primeros 6 meses de vida(23,25,31–33). Aun así, este tipo de inmunización es transitoria y puede variar dependiendo en los anticuerpos que genere la madre con la vacunación y con los anticuerpos transferidos al neonato. Para la inmunización en contra del VRS, es crucial el momento de la protección ya que es un virus con un patrón estacional y hay que adaptarse a su estacionalidad(23).

La inmunización materna se da transfiriendo pasivamente anticuerpos maternos por vía transplacentaria activa de IgG materna antígeno-específica(21,23). Tras la vacunación materna, vía IM, refuerza los anticuerpos maternos y los transfiere al neonato para protegerlo los primeros meses de vida(31). Este proceso empieza a las 6 semanas de gestación y a medida que avanza el embarazo aumenta su eficacia, ocurriendo el nivel máximo de transferencia en el tercer trimestre del embarazo(21,33). Esta estrategia es realmente prometedora para proteger a los lactantes del VRS además de otras enfermedades graves y la muerte(21,23). Hay que tener en cuenta que a los bebés no se

les vacuna hasta tener los dos meses de edad y por lo tanto suelen estar vulnerables a las infecciones los primeros meses de vida además de que para tener una protección más completa requerirían de múltiples dosis(21).

Aunque la IgG materna sea el único anticuerpo que se pasa al feto vía transplacentaria, también se pueden transferir anticuerpos adicionales como la IgA, que es el anticuerpo principal, y IgG a través de la lactancia materna. Aun así, no se ha demostrado que los anticuerpos IgA transferidos por la lactancia materna sean eficaces para reducir significativamente infecciones del tracto respiratorio. En un estudio realizado en Australia en un entorno de altos ingresos, se demostró que la vacunación materna redujo de 6-37% las tasas de hospitalización por VRS en lactantes menores de 3 meses y un 30-46% en lactantes de 3 a 5 meses de edad. Gracias a la inmunidad adquirida vía transplacentaria las tasas de reducción de la hospitalización fueron más significativas los primeros meses de vida, empezando a reducirse al cabo de los 6 meses de edad(33).

Hace poco, un estudio en fase III en la cual participaron 4636 mujeres embarazadas demostró una seguridad favorable con una vacuna de nanopartículas que tenía la proteína F, que es parte de la estructura del VRS. Aun así, no fue aprobada ya que no cumplió uno de los criterios principales al no reducir significativamente la infección de VRS en el tracto respiratorio inferior en los primeros 90 días de vida de los neonatos. Aunque la vacuna no fuese aprobada, demostró que redujo un 44% las hospitalizaciones por este virus en los primeros tres meses de vida de los lactantes. También, gracias al estudio de esta vacuna se pudo observar que esta vacuna tuvo mayor beneficio en los países de menores ingresos como Sudáfrica que en EEUU. Una de las razones podría ser la menor prevalencia de lactancia materna y la mayor exposición del humo del tabaco en el interior de los hogares(21).

Sin embargo, hay más vacunas para la inmunización materna en desarrollo, se está investigando la conformación previa a la fusión de la proteína F del VRS ya que tiene potencial para desarrollar un número alto de anticuerpos neutralizantes del virus respiratorio sincitial; estos podrían reducir la gravedad de la enfermedad. Estas vacunas que están en plena investigación ya han dado unos buenos resultados a la hora de la tolerancia y buena respuesta de transferencia transplacentaria de anticuerpos neutralizantes(21).

En otro estudio sobre inmunización materna publicado en *The New England Journal of Medicine*, se ha visto que la vacuna pre F estimuló la neutralización en suero materno en mujeres que fueron vacunadas 7 semanas antes del parto. Estos anticuerpos neutralizantes se transfirieron vía transplacentaria de manera eficaz y demostró que esta inmunización previno infecciones del tracto respiratorio inferior asociadas al VRS en neonatos. Este estudio no se realizó con el objetivo de demostrar la eficacia de la vacuna VRS preF (prefusión), pero aun así mostro una eficacia del 84.7% y del 91.5% para la enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al virus respiratorio sincitial(25).

Los estudios para encontrar estrategias en contra de esta enfermedad no son pocos; más de 40 candidatos profilácticos están en estudio. Algunas de esas estrategias profilácticas son las vacunas de virus vivos atenuados, los anticuerpos monoclonales de larga duración (mAb) y las vacunas maternas para proteger a los lactantes. Los ensayos clínicos que están en fase III han demostrado que los mAb de larga duración son muy efectivos para prevenir las infecciones del tracto respiratorio inferior y las hospitalizaciones de los lactantes durante la temporada del VRS (temporada invernal). En cuanto a las vacunas maternas, los ensayos clínicos se encuentran en la fase IIb y se realizan con nanopartículas de proteína F de prefusión del VRS, estas vacunas en gestantes pueden prevenir también las infecciones de los neonatos en cuanto al tracto respiratorio inferior. En este estudio de Zhe Zheng et al., se evalúan tres estrategias de prevención a la enfermedad. Entre ellas se encuentran las vacunas vivas atenuadas, los mAb y las vacunas maternas para analizarlas como estrategias de protección en la población pediátrica, sobre todo en neonatos y lactantes. Tanto los mAbs de larga duración como las vacunas maternas se estima que ofrezcan una inmunización a la población menor de seis meses. En cambio, como la inmunización materna se realiza por vía transplacentaria y esta inmunización depende de los individuos, hay cierta población que podría seguir inmunizada tras los seis meses de edad. Respecto a los anticuerpos monoclonales, se espera de ellos una inmunización mayor que con la vacuna materna ya que se espera de esta última una menor aceptación(24).

Una de las consecuencias que puede traer estas estrategias de prevención contra el VRS es que la primera infección y hospitalización por esta pueda atrasarse hasta que el neonato cumpla su primer año. Sin las estrategias de prevención la media de edad de contagio por

la enfermedad reside en los 14, 3 meses y 8,4 meses la media de hospitalización. En este estudio se estima que con la prevención profiláctica de la vacunación materna la infección pueda atrasarse cinco meses más que la media, es decir, hasta los 19,2 meses de edad. En cambio, la hospitalización podría atrasarse 2 meses, hasta los 10,4 meses. Con los anticuerpos monoclonales de larga duración se estima una respuesta similar(24).

A continuación, en la siguiente tabla se pueden ver con las diferentes estrategias de vacunación el porcentaje de hospitalizaciones por VRS que se pueden evitar. En ella aparecen la mediana y los intervalos de predicción del 95%. En la tabla se puede observar cómo gracias a la inmunización materna y a los anticuerpos monoclonales los primeros meses de vida se evita la hospitalización por VRS y se aplaza el tiempo de infección hasta el primer año de edad, siendo el porcentaje negativo el resultado de un aumento en las hospitalizaciones a causa del virus. El hecho de que a esa edad sean infectados y que cuanto más edad la infección sea menos recurrente son la causa de que a los 5 años vuelva a subir el porcentaje de evitación de la hospitalización(24).

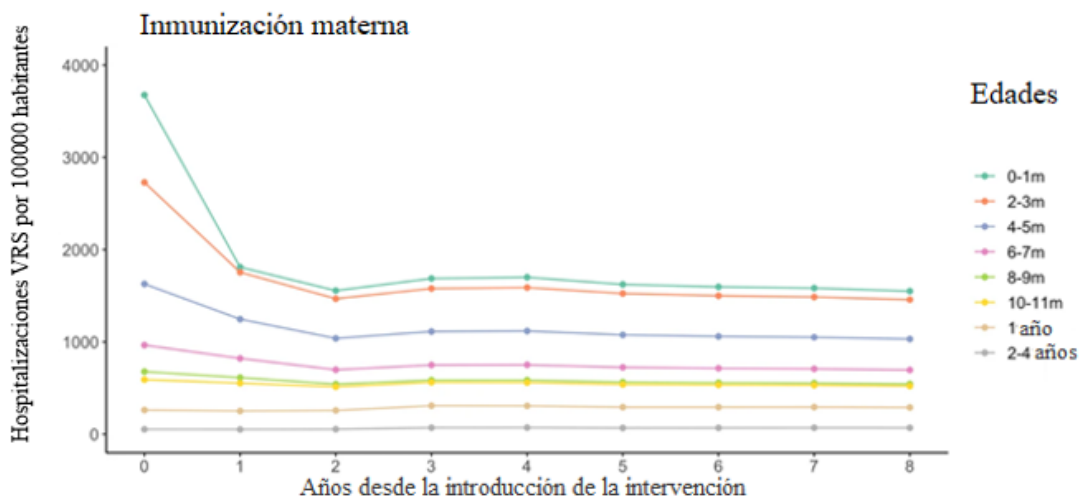
Tabla 13: Porcentaje de evitación de hospitalización por 2 estrategias contra el VRS(24)

Estrategia de vacunación	Inmunización materna (%)	Anticuerpos monoclonales (%)
0-1 meses	53 (34,63)	58 (31,76)
2-3 meses	40 (25,49)	50 (25,64)
4-5 meses	28 (17,36)	41 (19,54)
6-7 meses	19 (11,25)	32 (14,45)
8-9 meses	11 (6,16)	24 (9,37)
10-11 meses	4 (0,8)	16 (3,28)
1 año	-12 (-25,-4)	-11 (-22,-2)
2-4 años	-23 (-56,-7)	-42 (-109,-20)
<5 años	24 (15,30)	31 (15,40)

En cambio, en los siguientes gráficos se pueden ver las tasas de hospitalización por VRS cada 100000 personas diferenciándolos en distintos grupos de edad. Yendo desde los 0-1 meses hasta llegar a los 2-4 años de edad. En el intervalo 0 del gráfico se entiende que la tasa de hospitalización es antes de recibir ninguna estrategia de vacunación, siendo después de recibirla la significativa bajada de las tasas. El gráfico A refiere a la inmunización materna y el gráfico B a la inmunización mediante anticuerpos monoclonales(24).

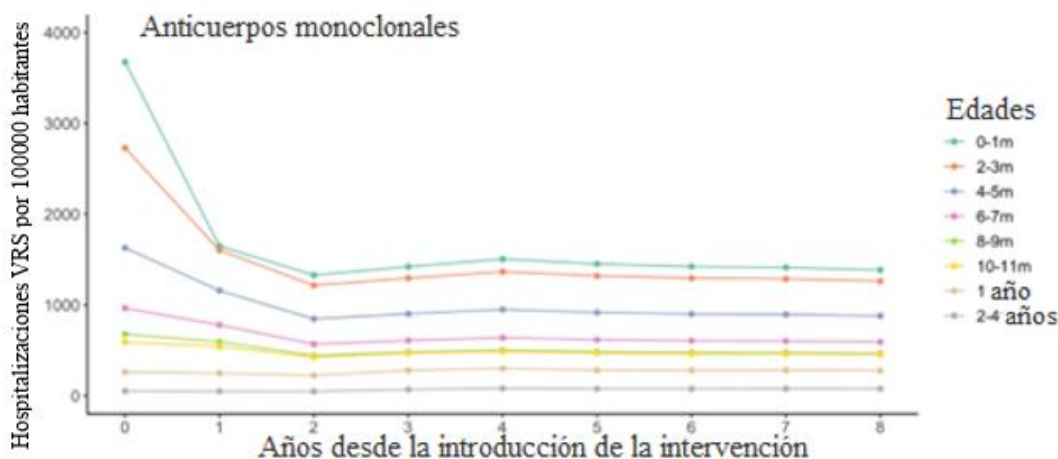
A)

Gráfico 7: Tasas de hospitalización por VRS con inmunización materna (24)



B)

Gráfico 8: Tasas de hospitalización por VRS con anticuerpos monoclonales (24)



La estrategia de inmunización durante todo el año se presiente que va a tener una eficacia más alta comparándola con la estrategia de inmunización materna. Estimando que la inmunización materna evite 44 hospitalizaciones por cada 100000 personas, la mitad que

con la estrategia de vacunación de cobertura durante todo el año(24). En la siguiente tabla se muestran las medianas y los intervalos de predicción del 95% sobre las hospitalizaciones evitadas por la infección del VRS en niños menores de 5 años por cada 100000 habitantes.

Tabla 14: Hospitalizaciones evitadas por VRS por cada 100000 habitantes en niños <5 años(24)

Estrategia de vacunación	Cobertura alta durante todo el año	Alta cobertura estacional	Cobertura realista durante todo el año
Inmunización materna	90 (56,136)	44 (28, 56)	62 (38, 87)
Anticuerpos monoclonales	120 (68, 165)	103 (70, 126)	103 (58, 147)

Aun así, la estrategia de vacunación estacional puede tener una efectividad mayor por dosis. Como se puede observar en la tabla, la inmunización materna rehusará hospitalizaciones por 1000 dosis con la vacunación de todo el año. En cambio, con la inmunización materna estacional del mes de septiembre a marzo se espera que se eviten por cada 1000 dosis un total de 6,6. La inmunización estacional es más alta para los bebés menores de 6 meses que para los mayores de 6 a 11 meses(24). En la siguiente tabla se muestran las medianas y los intervalos de confianza del 95% sobre la efectividad de las estrategias de vacunación.

Tabla 15: Estimaciones de efectividad por dosis para estrategias de vacunación durante todo el año y por estaciones(24)

Estrategia de vacunación	Cobertura todo el año	Cobertura de temporada de noviembre a marzo	Cobertura de temporada de septiembre a marzo	Rutina + ponerse al día
Inmunización materna	5.1 (3.2, 7.6)	6 (3.8, 7.5)	6.6 (4.2, 8.3)	Sin resultados
Anticuerpos monoclonales	6.8 (3.9, 9.3)	7.2 (3.3, 10.2)	8.1 (4.2, 10.4)	6.6 (4.5, 8.1)

Los resultados de este artículo escrito por Zhe Zheng et al. sugieren que los anticuerpos monoclonales de larga duración serán altamente efectivos en la prevención de hospitalizaciones por RSV en bebés menores de 6 meses de edad. Basándonos en datos de pacientes hospitalizados de poblaciones generales, la alta eficacia indica que los mAbs de larga duración podrían ser una alternativa viable a la vacunación para todos los bebés,

siempre y cuando el costo sea comparable. Nuestros resultados también sugieren que la eficacia de los mAbs de larga duración es comparable a la inmunización materna en todos los grupos de edad, lo que sugiere que ambos programas podrían ser igualmente efectivos. Sin embargo, los mAbs de larga duración tienen ciertas ventajas únicas en la prevención de hospitalizaciones relacionadas con RSV en bebés prematuros. Para estos bebés, los mAbs de larga duración serán la mejor estrategia de prevención, ya que el parto prematuro reduce la cantidad total de anticuerpos adquiridos a través de la placenta, lo que disminuye la efectividad de la inmunización materna(24).

Se asume que, si una madre es vacunada con éxito, su nivel de inmunidad aumentará y se transmitirá al bebé a través de la placenta, lo que reducirá el riesgo de infección en los bebés después de que disminuya la inmunidad natural adquirida por vía transplacentaria. Se estableció que el límite inferior de la reducción del riesgo relativo sería del 50% ya que las vacunas candidatas deben tener al menos este nivel de eficacia para ser aprobadas. Los límites medio y superior de la reducción del riesgo relativo se basaron en la eficacia de la vacuna exploratoria materna en fase 2b RSVpreF, que mostró una eficacia del 84,7% contra el RSV de las vías respiratorias inferiores atendido médicamente en lactantes menores de 6 meses. Se supuso que la protección de la vacuna duraría 5 meses, ya que la inmunidad natural adquirida por vía transplacentaria dura aproximadamente un mes. Se cree que la vacuna brinda una protección adicional a las mujeres embarazadas, reduciendo el riesgo de contraer RSV e interrumpiendo la transmisión a sus recién nacidos y niños(24).

6. CONCLUSIONES

Como hemos podido ver a lo largo de esta revisión bibliográfica, el VRS causa una infección de las vías respiratorias inferiores en neonatos que podría acabar en hospitalización o incluso en muerte. Además, a largo plazo puede causar problemas de salud con secuelas a lo largo de la vida como, por ejemplo, el asma. En esa misma línea, las estadísticas epidemiológicas hablan por sí solas. Los neonatos contagiados por este virus al año son estadísticamente muy significativos. En España, como hemos comentado anteriormente, en el año 2022, 25 de cada 1000 lactantes eran ingresados en el hospital con el diagnóstico de infección del tracto respiratorio inferior.

Para poder evitar estas consecuencias causadas por el virus, se ha demostrado que es muy importante seguir los consejos de prevención. Las pautas de prevención previas a la vacunación (como evitar el humo del tabaco, la lactancia artificial, hermanos mayores en guarderías, etc.), los mAbs y la inmunización materna son esenciales ya que han evidenciado sus beneficios respecto al VRS en los lactantes.

La evidencia sugiere que las estrategias poblacionales de prevención son las mejores medidas que se pueden adoptar con relación a este virus. Por ello, tanto la inmunoprofilaxis a gestantes como la administración de anticuerpos monoclonales a lactantes parecen ser las medidas que sugieren mejores resultados en la salud de los lactantes a lo largo de su vida, en relación a la prevención de efectos inmediatos y secuelas a medio y largo plazo.

6.1 LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Respecto a los anticuerpos monoclonales, aunque todavía precisan más investigación para que lleguen a los criterios mínimos para poder ser aprobados para su utilización, han demostrado su eficacia en estudios diferentes, reduciendo la hospitalización en lactantes.

Es verdad que uno de los problemas de este tipo de inmunización es que se están autorizando únicamente en neonatos con factores de riesgo, ya que estas vacunas realizadas mediante mAbs tienen un alto coste. Aun así, creo que después de seguir con los estudios y conseguir los criterios que necesitan para que estas vacunas puedan ser administradas en la población, sería un factor muy importante poder administrarlas a

todos los neonatos, tengan o no los factores de riesgo ya mencionados. Esto podría mejorar significativamente las consecuencias del VRS en los lactantes y sus familias evitando hospitalizaciones y problemas mayores de salud.

En cuanto a la inmunización materna, se ha visto en diferentes estudios que la inmunización pasiva de los neonatos por vía transplacentaria ha sido efectiva los primeros meses del lactante, ya que hasta los 2 meses de vida no pueden ser vacunados. Por ello, que los neonatos puedan obtener protección frente este virus desde el nacimiento, es decir, antes de que si quiera se puedan administrar los mAbs. Esta es una ventaja prometedora, ya que al igual que las otras estrategias, puede reducir las hospitalizaciones y con ello problemas de salud a largo plazo.

6.2 IMPLICACIONES PRÁCTICAS

Por lo tanto, se puede observar que estos métodos preventivos para la enfermedad generada por el virus respiratorio sincitial deberían seguir en investigación puesto que tienen mucho potencial para evitar esta infección o la gravedad que genera en ciertos neonatos. Gracias a todos los estudios que ya se han realizado acerca de estas estrategias se han podido demostrar los beneficios que pueden generar en la población. Además, según la evidencia científica, sería de gran ayuda tener disponibles estas estrategias poblacionales preventivas de carácter universal.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Benito Bustamante C, Larriba Llamas T, Peón Sánchez I, Gasca Bestuer M, Fau García R, Maza Peón M. Bronquiolitis aguda en pacientes pediátricos. Artículo monográfico. Revista Sanitaria de Investigación, ISSN-e 2660-7085, Vol 3, N° 8, 2022 [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 30];3(8):125. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8587074&info=resumen&idioma=EN> NG
2. Ferreruela Lanza R, Coloma Calvo T, Tejedor Saralegui N, Fernando Martínez M, Ferrer Sierra P. Proceso de atención de enfermería ante un paciente pediátrico con bronquiolitis. Revista Sanitaria de Investigación, ISSN-e 2660-7085, Vol 3, N° 1, 2022 [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 30];3(1):179. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8298570&info=resumen&idioma=EN> NG
3. Chirinos Saire Y, Reyna García R, Aguilar Huauya E, Santillán Salas C. Virus respiratorios y características clínico-epidemiológicas en los episodios de infección respiratoria aguda. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, ISSN-e 1726-4642, ISSN 1726-4634, Vol 38, N° 1, 2021, págs 101-107 [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 30];38(1):101–7. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7989141&info=resumen&idioma=SPA>
4. Ortiz Movilla R, Álvarez Fernández B, Martínez Bernat L, Iglesias González-Nicolás E, Muro Brussi M. Epidemiología y prevención del virus respiratorio sincitial. Rev Pediatr Aten Primaria. 2006;8:627–67.
5. Rosado Aspiazu IA, Tomala Dueñas MF, Peñalosa Tumbaco DJ, Valero Cedeño N. Virus respiratorio sincitial: Epidemiología, diagnóstico y prevención. Dominio de las Ciencias, ISSN-e 2477-8818, Vol 7, N° 2, 2021 (Ejemplar dedicado a: ABRIL-JUNIO), págs 1231-1244 [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 30];7(2):1231–44. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8231819&info=resumen&idioma=SPA>
6. Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en Atención. Instituto de Salud Carlos III. 2023 Jan 11;113:1–13.
7. Martinón Torres F, González Barcala FJ. ¿Dónde se esconde el virus respiratorio sincitial? Archivos de bronconeumología: Organó oficial de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR y la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), ISSN 0300-2896, Vol 58, N° 4 (Abril), 2022, págs 298-299 [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 30];58(4):298–9. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8436406&info=resumen&idioma=EN> NG
8. Moreno B. Las infecciones respiratorias y gástricas en niños han vuelto tras la pandemia en La Rioja | Noticias El Día de la Rioja. El día de La Rioja [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 30]; Available from: <https://www.eldiadelarioja.es/Noticia/Z2C992E81-0C29-5B22-B5A410FCF177B3D1/202110/Vuelven-las-infecciones-respiratorias-y-gastricas-en-ninos>

9. Salas Chaves P. Infección respiratoria en niños por el virus sincicial respiratorio. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, ISSN-e 1659-2441, Vol 7, N° 2, 2013 (Ejemplar dedicado a: *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica: Volumen 7, Número 2*), págs 26-37 [Internet]. 2013 [cited 2023 Jan 30];7(2):26–37. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5268859&info=resumen&idioma=SPA>
10. Soro Arroyo EM, Álvarez Navarro E, Miramón Monforte V, Martínez Martínez MM, Martín Pérez N, Domínguez Berdejo S. Virus sincicial respiratorio. *Revista Sanitaria de Investigación*, ISSN-e 2660-7085, Vol 2, N° 10 (Octubre), 2021 [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 30];2(10):284. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8163785&info=resumen&idioma=SPA>
11. Díaz P v, FiDeL aVenDaño L. El virus respiratorio sincicial: patógeno de niños... y de grandes ACTUALIZACIÓN. *Rev Chil Enferm Respir*. 2017;33:293–302.
12. García García M^a Luz, Korta Murúa Javier, Callejon Callejon Alicia. Bronquiolitis aguda viral [Internet]. Asociación Española de Pediatría. 2017 [cited 2023 Feb 10]. p. 85–102. Available from: https://www.academia.edu/37994767/Bronquiolitis_aguda_viral
13. Echávarri Olavarría F, Molina Amores C. VRS. Pruebas para la detección rápida (V7.0/2022) [Internet]. Guía ABE. 2022 [cited 2023 Jan 30]. Available from: <https://www.guia-abe.es/gestion/includes/html4pdf.php?id=vrs-pruebas-para-la-deteccion-rapida>
14. Álvarez García FJ. Avances en la prevención de la infección por el VRS | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. Asociación Española de Pediatría. 2022 [cited 2023 Feb 3]. Available from: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/vrs-avances-prevencion>
15. Pellicer Corbí M, García Ramos SE, García Poza P, Ramos Díaz F, Matoses Asensio SM. Actualización en terapéutica de anticuerpos monoclonales. *Ars pharmaceutica*, ISSN-e 0004-2927, Vol 55, N° 1, 2014, págs 8-22 [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 30];55(1):8–22. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6368476&info=resumen&idioma=ENG>
16. García Ramos SE, García Poza P, Ramos Díaz F. Utilización terapéutica de los anticuerpos monoclonales [Internet]. *Ars Pharmaceutica*. 2011 [cited 2023 Jan 30]. p. 46–57. Available from: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/4755/4588>
17. Rivera De La Torre S, Navarro Calvo R, Álvarez Pérez P, Gajón Flores J, Morte Cabistany CM, Valdovín Guerrero G. Palivizumab: Uso de palivizumab en recién nacido prematuro. *Revista Sanitaria de Investigación*, ISSN-e 2660-7085, Vol 2, N° 10 (Octubre), 2021 [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 30];2(10):211. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8163712&info=resumen&idioma=ENG>
18. Berger A, Cramer S, Mader S, Dr •, Pfeil J, Schwaiger C, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) in preterm and ill infants. *European Foundation for the Care of Newborn Infants*

- [Internet]. 2020 Dec [cited 2023 Apr 17];5–40. Available from:
https://www.efcni.org/wp-content/uploads/2021/04/2021_RSV_Positionpapier.pdf
19. Quinn LA, Shields MD, Groves HE. Respiratory syncytial virus prophylaxis for prevention of recurrent childhood wheeze and asthma: a protocol for a systematic review. *Syst Rev* [Internet]. 2019 Dec 19 [cited 2023 Apr 17];8(1). Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31856889/>
 20. Jares Baglivo S, Polack FP. The long road to protect infants against severe RSV lower respiratory tract illness. *F1000Res* [Internet]. 2019 May 2 [cited 2023 Apr 17];8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31105933/>
 21. Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, Flanagan K, Martinon Torres F, Tsolia M, et al. RSV Prevention in All Infants: Which Is the Most Preferable Strategy? *Front Immunol* [Internet]. 2022 Apr 28 [cited 2023 Apr 17];13. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35572550/>
 22. Mejias A, Rodríguez-Fernández R, Oliva S, Peeples ME, Ramilo O. The journey to a respiratory syncytial virus vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Apr 14];125(1):36–46. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217187/>
 23. Esposito S, Abu-Raya B, Bonanni P, Cahn-Sellem F, Flanagan KL, Martinon Torres F, et al. Coadministration of Anti-Viral Monoclonal Antibodies With Routine Pediatric Vaccines and Implications for Nirsevimab Use: A White Paper. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Aug 11 [cited 2023 Apr 17];12. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34456918/>
 24. Zheng Z, Weinberger DM, Pitzer VE. Predicted effectiveness of vaccines and extended half-life monoclonal antibodies against RSV hospitalizations in children. *NPJ Vaccines* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Apr 17];7(1). Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36302926/>
 25. Simões EAF, Center KJ, Tita ATN, Swanson KA, Radley D, Houghton J, et al. Prefusion F Protein–Based Respiratory Syncytial Virus Immunization in Pregnancy. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2022 Apr 28 [cited 2023 Apr 14];386(17):1615–26. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2106062>
 26. Reuter SE, Evans AM, Ward MB. Reducing Palivizumab Dose Requirements Through Rational Dose Regimen Design. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Apr 17];8(1):26–33. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30426719/>
 27. Sánchez Luna M, Pérez Muñuzuri A, Leante Castellanos JL, Ruiz Campillo CW, Sanz López E, Benavente Fernández I, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología para la utilización de palivizumab como profilaxis de las infecciones graves por el virus respiratorio sincitial en lactantes de alto riesgo, actualización. *An Pediatr (Engl Ed)* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 Apr 14];91(5):348–50. Available from: <https://www.analesdepediatria.org/es-recomendaciones-sociedad-espanola-neonatologia-utilizacion-articulo-S1695403319302711>

28. Beach SS, Hull MA, Ytreberg FM, Patel JS, Miura TA. Molecular Modeling Predicts Novel Antibody Escape Mutations in the Respiratory Syncytial Virus Fusion Glycoprotein. *J Virol* [Internet]. 2022 Jul 13 [cited 2023 Apr 17];96(13). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35678603/>
29. Hodgson D, Koltai M, Krauer F, Flasche S, Jit M, Atkins KE. Optimal Respiratory Syncytial Virus intervention programmes using Nirsevimab in England and Wales. *Vaccine* [Internet]. 2022 Nov 22 [cited 2023 Apr 17];40(49):7151–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36328884/>
30. Álvarez García FJ. Avances en la prevención de la infección por el VRS | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. Asociación Española de Pediatría. 2022 [cited 2023 Apr 14]. Available from: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/vrs-avances-prevencion>
31. Baral R, Li X, Willem L, Antillon M, Vilajeliu A, Jit M, et al. The impact of maternal RSV vaccine to protect infants in Gavi-supported countries: Estimates from two models. *Vaccine* [Internet]. 2020 Jul 14 [cited 2023 Apr 14];38(33):5139–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32586761/>
32. Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Munoz FM, Trenholme AA, Simões EAF, et al. Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jul 30 [cited 2023 Apr 14];383(5):426–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32726529/>
33. Gunatilaka A, Giles ML. Maternal RSV vaccine development. Where to from here? *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 14];17(11):4542–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34499565/>

8. ANEXOS

ANEXO I

Diagrama 2: Diagrama de Gantt del desarrollo del trabajo

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL TRABAJO DE FIN DE GRADO																								
ACTIVIDADES	dic-22				ene-23				feb-23				mar-23				abr-23				may-23			
	1° SEM	2° SEM	3° SEM	4° SEM	1° SEM	2° SEM	3° SEM	4° SEM	1° SEM	2° SEM	3° SEM	4° SEM	1° SEM	2° SEM	3° SEM	4° SEM	1° SEM	2° SEM	3° SEM	4° SEM	1° SEM	2° SEM	3° SEM	4° SEM
ELECCIÓN TÍTULO, PREGUNTA PICO, PALABRAS CLAVE	■																							
BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS	■	■	■	■					■	■														
INTRODUCCIÓN	■	■	■	■																				
JUSTIFICACIÓN					■																			
OBJETIVOS						■																		
METODOLOGÍA									■	■								■						
RESULTADOS										■	■	■	■	■	■	■								
CONCLUSIONES																	■							
CORREGIR ERRORES																			■	■				

Fuente: Elaboración propia

ANEXO II

Tabla 16: Artículos seleccionados en la revisión bibliográfica

CITAS	TÍTULO	AUTOR	AÑO	PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVOS	RESULTADOS-CONCLUSIÓN
17	Palivizumab: uso de palivizumab en recién nacido prematuro.	Rivera de la Torre Sonia et al.	2021	España	Revisión bibliográfica	Conocer el uso del mAb murino humanizado contra el VRS en niños con factores de riesgo. Conocer indicaciones y contraindicaciones terapéuticas además de conocer la farmacodinamia del mAb.	Las infecciones por VRS son un problema de la salud pública y el uso del mAb murino humanizado es una alternativa profiláctica para ello, especialmente en niños con factores de riesgo. Aun así, a pesar de su eficacia y seguridad, su costo y accesibilidad son una desventaja.
18	Respiratory syncytial virus (RSV) in preterm and ill infants	Berger Angelica et al.	2020	Estudio europeo	Revisión sistemática	Recoger las medidas de prevención contra el VRS para así mejorar las tasas de infección y hospitalización.	El método más eficaz y simple para prevenir de las infecciones por VRS en lactantes es la correcta higiene. Aun así, la profilaxis con el mAb murino humanizado ha demostrado ser seguro y efectivo en los neonatos con factores de riesgo.
19	Respiratory syncytial virus prophylaxis for prevention of recurrent childhood wheeze and asthma:	Quinn Lauren Alexandra et al.	2019	Reino Unido	Revisión sistemática	El objetivo de esta revisión sistemática es determinar si la inmunoprofilaxis mediante un mAb reduce o no el riesgo	Los resultados determinan que, si la revisión demuestra que la inmunoprofilaxis del VRS reduce el riesgo de asma, hay una relación causal entre la

	a protocol for a systematic review					de que el VRS produzca sibilancias o asma recurrente a largo plazo.	infección por este virus y el desarrollo del asma. Si los resultados demostraran que hay una relación causal entre la bronquiolitis y las sibilancias recurrentes a largo plazo, impulsará más estudios sobre el mecanismo biológico de porqué ocurre. Por otro lado, si los resultados demuestran que la inmunoprofilaxis del VRS no tiene efecto sobre el desarrollo del asma, se abrirán más debates sobre el tema.
20	The long road to protect infants against severe RSV lower respiratory tract illness	Jares Baglivo Sofia y Polack Fernando P	2019	Argentina	Revisión sistemática	Medir si las estrategias de prevención como la inmunización materna y los mAb son eficaces para proteger del VRS a los lactantes.	Prevenir las infecciones del tracto respiratorio inferior graves por el VRS es un desafío, pero los resultados de una vacuna materna y de un anticuerpo monoclonal murino humanizado han demostrado que es posible conferir protección.
21	RSV Prevention in All Infants: Which Is the Most Preferable Strategy?	Esposito Susanna et al.	2022	Suiza	Revisión sistemática	Explorar diferentes enfoques de inmunización para proteger a todos los lactantes contra el RSV.	La opción más efectiva para proteger a todos los bebés contra el RSV podría ser el uso de mAbs de acción prolongada.

22	The journey to a respiratory syncytial virus vaccine	Mejias Asunción et al.	2020	Estados Unidos	Revisión sistemática	El objetivo de esta revisión es resumir el camino hacia una vacuna contra el VRS mostrando las diferentes estrategias preventivas y las diversas vacunas que están en estudios clínicos.	Se han demostrado avances significativos en el funcionamiento del VRS. Aunque se encuentren barreras, hay vacunas en estudio que son prometedoras para la protección de la población más vulnerable contra el VRS.
23	Coadministration of Anti-Viral Monoclonal Antibodies With Routine Pediatric Vaccines and Implications for Nirsevimab Use: A White Paper	Esposito Susanna et al.	2021	Suiza	Revisión sistemática	El objetivo es ver si el mAb de acción prolongada puede administrarse conjuntamente con otras vacunas del calendario pediátrico sin interferir en el mecanismo de acción de estas.	El mecanismo de acción del mAb de acción prolongada no interfiere en la respuesta inmunitaria con la administración conjunta de otras vacunas del calendario pediátrico. Aunque sean necesarias más investigaciones y estudios, la administración del mAb de acción prolongada podría administrarse a los lactantes junto a otras vacunas del calendario de forma concomitante.
24	Predicted effectiveness of vaccines and extended half-life monoclonal antibodies against	Zheng Zhe et al.	2022	Estados Unidos	Estudio experimental	Estimar el impacto de tres diferentes estrategias de prevención contra el VRS para proteger a la población pediátrica y	El estudio predice que la inmunización materna y los mAbs de larga duración serán efectivos en los lactantes <6 meses. En cambio, la vacuna

	RSV hospitalizations in children					los factores que afectan al impacto de la vacuna.	viva atenuada será efectiva en niños <5 años.
25	Prefusion F Protein–Based Respiratory Syncytial Virus Immunization in Pregnancy	Simoes Eric A.F et al.	2022	Inglaterra	Estudio analítico	El objetivo de este estudio es determinar si la vacuna VRSpreF es efectiva y segura para la transmisión de anticuerpos por vía transplacentaria a los lactantes.	La vacuna VRSpreF provocó respuestas de anticuerpos neutralizantes con transferencia vía transplacentaria segura y eficiente.
26	Reducing Palivizumab Dose Requirements Through Rational Dose Regimen Design	Reuter Stephanie E., Evans Allan M y Ward Michael B.	2019	Estados Unidos	Estudio analítico de cohorte	El objetivo de este estudio fue usar el modelo farmacocinético poblacional de un anticuerpo monoclonal murino humanizado para evaluar los regímenes de dosificación y desarrollar un régimen de dosificación que disminuya los requisitos de dosis del mAb mientras mantiene las concentraciones terapéuticas establecidas.	El estudio ha mostrado un régimen de dosis de un mAb murino humanizado que aumenta la eficacia farmacocinética para reducir los requisitos de los fármacos un 25%. Además, permite que una mayor cantidad de lactantes alcance las concentraciones objetivo a principios de temporada, sobre todo los neonatos con factores de riesgo para sufrir consecuencias por el VRS. También, tiene potencial para ahorrar costos y mejorar el acceso a este mAb.

27	Recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología para la utilización de palivizumab como profilaxis de las infecciones graves por el virus respiratorio sincitial en lactantes de alto riesgo, actualización	Sánchez Luna Manuel et al.	2019	España	Carta científica	Recomendar el uso de un anticuerpo monoclonal murino humanizado en neonatos con alto riesgo por el VRS.	Seguir las medidas de prevención generales sobre el VRS y las recomendaciones sobre el mAb murino humanizado.
28	Molecular Modeling Predicts Novel Antibody Escape Mutations in the Respiratory Syncytial Virus Fusion Glycoprotein	Beach Sierra S et al.	2022	Estados Unidos	Estudio experimental	El objetivo es estimar los cambios en la energía libre en el plegamiento de la proteína F y la unión al anticuerpo de un anticuerpo monoclonal con cada posible cambio de aminoácido.	Se han observado virus efectivos para la replicación de cada mutación seleccionada. 6 de 8 variantes han mostrado mayor resistencia a la neutralización por el anticuerpo monoclonal murino.
29	Optimal Respiratory Syncytial Virus intervention programmes using Nirsevimab in England and Wales	Hodgson David et al.	2022	Reino Unido	Estudio analítico	Evaluamos la rentabilidad de los programas de intervención de un anticuerpo monoclonal de acción prolongada en Inglaterra y Gales.	El mAb de acción prolongada tiene el potencial de ser rentable en Inglaterra y Gales, no solo para su uso en lactantes de alto riesgo.

30	Avances en la prevención de la infección por el VRS	Elaboración propia de la asociación. Francisco José Álvarez García (Editor)	2022	España	Revisión bibliográfica	Comentar los avances de la inmunización materna y de los mAbs en lactantes contra el VRS.	Debido a la respuesta inmune del lactante menor de 6 meses, la inmunización materna y los mAbs de nueva generación serán las únicas formas posibles de proteger a esta población, que representa el grupo más vulnerable frente a la infección por VRS.
31	The impact of maternal RSV vaccine to protect infants in Gavi-supported countries: Estimates from two models	Baral Ranju et al.	2020	Estados Unidos	Modelo estático de cohorte	El objetivo es evaluar el impacto de una vacuna materna contra el VRS en los lactantes en países respaldados por Gavi (Alianza para la Vacunación).	El estudio estima que mediante la vacuna materna contra el VRS reduzca la mortalidad y la morbilidad entre los lactantes.
32	Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants	Madhi Shabir A et al.	2020	Inglaterra	Ensayo aleatorizado controlado	Objetivo principal: demostrar la eficacia de la inmunización materna con la vacuna de la proteína F del VRS para proteger a los neonatos los primeros 90 días. Objetivo secundario: evaluación de la eficacia de la vacuna contra el VRS con hipoxemia severa y	La vacunación materna con la vacuna VRS F-nanopartículas fue segura, aunque no se logró el criterio de éxito de la valoración principal. Aun así, la inmunización materna se asoció con un riesgo reducido de infección por VRS e infección del tracto respiratorio inferior con hipoxemia severa en la primera infancia.

						RSV con hospitalización hasta los 90 días de vida.	
33	Maternal RSV vaccine development. Where to from here?	Gunatilaka Ahinsa y Giles Michelle L	2021	Inlaterra	Revisión sistemática	Conocer la estrategia de vacunación materna contra el VRS. Conocer mediante distintos ensayos la eficacia y los avances de esta vacuna.	Las conclusiones de este artículo son que debemos seguir investigando este tipo de estrategia de vacunación para proteger a los neonatos consiguiendo una vacuna segura y eficaz.

Fuente: Elaboración propia