

POSTURA DEL CAVEI ANTE EL DESARROLLO DE LA VACUNA rBCG–N–VRSh

La infección por Virus Respiratorio Sincicial (VRS) es una de las causas principales de infección aguda de las vías respiratorias inferiores en lactantes y niños en todo el mundo, provocando una carga importante de morbilidad y mortalidad (1). El VRS presenta altas tasas de incidencia en lactantes menores, y su evolución puede ser más grave cuando la infección se asocia a factores de riesgo como prematurez, edad inferior a 6 meses, displasia broncopulmonar y comorbilidades, los que aumentan el tiempo de hospitalización (1,2).

En Chile, anualmente se detectan alrededor de 7.000 casos de VRS en la Red de Vigilancia de Virus Respiratorios del ISP¹, cifra que a su vez corresponde a aproximadamente 50% de los casos por virus respiratorios detectados por vigilancia en un año (3,4). El último reporte de Circulación de Virus Respiratorios del ISP disponible a la fecha de elaboración de este documento muestra que en la semana epidemiológica (SE) 29, de los 1.045 casos positivos de virus respiratorios, 64% se debió al VRS, seguido de Influenza A con 18,9%. En la misma SE, el VRS fue predominante tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados. El grupo más afectado fue el de menores de 1 año, con más de 400 casos, seguido del grupo de 1 a 4 años, con alrededor de 200 casos (3)

La hospitalización por VRS conduce a un elevado gasto familiar y del sistema de salud (5,6). En Chile, un estudio sobre los costos de hospitalización por VRS en menores de 1 año en el Hospital San Borja Arriarán mostró que para el año 2015, el costo directo asociado a hospitalización en lactantes sin comorbilidades fue en promedio de \$413.529, mientras que para lactantes con factores de riesgo, \$744.260 (2). En nuestro país, los costos secundarios a secuelas por infección por VRS se desconocen.

En Chile, la profilaxis con Palivizumab (anticuerpo monoclonal) es otorgada a prematuros bajo ciertos criterios de inclusión (1). Para distintos escenarios de población beneficiaria, el impacto presupuestal de la profilaxis con Palivizumab para el año 2018 podría fluctuar entre los \$871.614.051 hasta los \$3.722.605.316 (1)

En las circunstancias antes descritas y sin haber alternativas terapéuticas para la prevención de infección por VRS, los avances en el desarrollo de una vacuna contra VRS que lleva a cabo el equipo nacional de investigadores liderados por el Dr. Alexis Kalergis resultan esperanzadores. La evidencia aportada por sus trabajos de fase pre-clínica explica el mecanismo de infección del VRS, lo que les permitió diseñar una vacuna, denominada rBCG–N–VRSh, que hace uso de BCG

¹ El Instituto de Salud Pública de Chile cuenta con 31 centros hospitalarios del servicio público que integran la red de laboratorios de hospitales que realizan detección etiológica de los virus respiratorios. Además con fines de vigilancia se recibe la información semanal de la Clínica Santa María, Laboratorio Integramédica y clínica Las Condes.

recombinante como vector para presentar al huésped la proteína N del VRS y desencadenar así los procesos inmunológicos deseados para proteger contra el virus (7,8). Los resultados preliminares del estudio fase I (sin publicar) demostraron inmunogenicidad y seguridad de esta vacuna en hombres adultos (más información en el Acta del CAVEI del 11 de julio 2018 (9)).

Es sabido que el desarrollo de vacunas enfrenta grandes desafíos, y, entre ellos, los costos y complejidades que su estudio implica (infraestructura, manufactura, especialistas, estudios clínicos, entre otros), costos que son lo mínimo necesario para establecer seguridad, inmunogenicidad y eficacia de una vacuna. En el caso de la rBCG–N–VRSh, el equipo de científicos ha establecido un convenio con el MINSAL que, entre otras cosas, busca garantizar la disponibilidad pública del producto final una vez se haya confirmado su seguridad, inmunogenicidad y eficacia a través de las etapas científicas y clínicas correspondientes.

El trabajo del Dr. Kalergis y su equipo ha recibido reconocimiento de parte organismos que son referentes internacionales, tales como la FDA y NIH de Estados Unidos (Food and Drug Administration y National Institutes of Health, respectivamente), y ha logrado financiamiento para cubrir los costos de los estudios pre-clínicos y la fase I ya realizados. Hoy, el desarrollo de la rBCG–N–VRSh requiere avanzar hacia las fases II y III, lo que constituye una oportunidad para que el sector público de Chile, de manera transversal, se haga partícipe de este avance biomédico. La necesidad de una vacuna contra VRS es reconocida en las más altas esferas de la vacunología mundial, para la cual, al igual que para otras vacunas, se aboga por financiamiento (10).

El CAVEI, como Comité científico-técnico asesor del Ministerio de Salud en materias de vacunas e inmunización, considera de gran importancia la continuidad del desarrollo de la vacuna contra VRS, que de resultar en un producto seguro, inmunogénico y efectivo contra la infección por este virus, su uso poblacional traería beneficios sociales y económicos que podrían superar la inversión para financiar sus avances. El CAVEI reconoce también que, como en toda investigación, existe el riesgo de llegar a resultados distintos a lo esperado, sin embargo, considera que aún así el país habría ganado con la formación de capital avanzado, es decir, especialistas en el desarrollo de vacunas.

Las enfermedades respiratorias por VRS son una necesidad de salud pública que no ha podido ser resuelta. Contar con una vacuna contra VRS permitiría al país evitar casos de enfermedad y, posiblemente, hospitalizaciones. También, contar con una vacuna en Chile significaría terminar con desigualdades en la profilaxis de VRS que, por su alto costo, está garantizada para un reducido grupo de la población.

*Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización
Santiago, agosto 2018*

Referencias

1. Ministerio de Salud- Gobierno de Chile. Informe de evaluacion cientifica basada en la evidencia disponible. Virus Respiratorio Sincicial. [Internet]. 2017. Available from: <http://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/INFORME-DE-EVALUACIÓN-CIENTÍFICA-BASADA-EN-LA-EVIDENCIA-DISPONIBLE-VIRUS-RESPIRATORIO-SINCICIAL.pdf>
2. Zepeda J, Vásquez J, Delpiano M. Costos directos de infección respiratoria baja por VRS en menores de un año. *Rev Chil Pediatría*. 2018;89(4):462–70.
3. Instituto de Salud Pública de Chile. Informe de Circulación de Virus Respiratorios al 21 de julio 2018 [Internet]. 2018. Available from: http://www.ispch.cl/sites/default/files/documento/2018/07/Informe_circulación_virus_respiratorios_SE29_24-07-2018.pdf
4. Instituto de Salud Pública de Chile. Vigilancia Virus Respiratorios [Internet]. 2018 [cited 2018 Jul 30]. Available from: <http://www.ispch.cl/virusrespiratorios>
5. Howard TS, Hoffman LH, Stang PE, Simoes EAF. Respiratory syncytial virus pneumonia in the hospital setting: Length of stay, charges, and mortality. *J Pediatr*. 2000;137(2):227–32.
6. Leader S, Yang H, DeVincenzo J, Jacobson P, Marcin JP, Murray DL. Time and out-of-pocket costs associated with respiratory syncytial virus hospitalization of infants. *Value Heal*. 2003;6(2):100–6.
7. Cespedes P, Bueno S, Ramirez B, Gomez R, Riquelme S. Surface expression of the hRSV nucleoprotein impairs immunological synapse formation with T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(31):E3214–23.
8. Gonzalez P, Prado C, Leiva E, Carreno L. Respiratory syncytial virus impairs T cell activation by preventing synapse assembly with dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(39):14999–5004.
9. CAVEI. Acta reunión ordinaria CAVEI del 11 de julio 2018. Santiago de Chile; 2018.
10. Plotkin SA, Mahmoud AAF, Farrar J. Establishing a Global Vaccine-Development Fund. *N Engl J Med*. 2015;373(4):297–300.