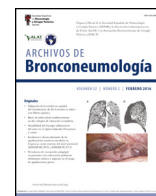




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



## Editorial

## ¿Dónde se esconde el virus respiratorio sincitial?

## Where does Respiratory Syncytial Virus Hide?



Cada año, el virus respiratorio sincitial (VRS) hace su esperada y temida aparición estacional en un momento más o menos predecible, dependiendo de múltiples factores no bien aclarados, pero fundamentalmente condicionados por la combinación de la latitud, la humedad relativa y la temperatura<sup>1</sup>. Con su inexactitud, de alguna manera esta estacionalidad se repite dentro de unos márgenes que nos permite organizarnos y planificar la campaña de profilaxis selectiva con palivizumab o realizar los preparativos de gestión de recursos en los hospitales, al menos en pediatría, donde el impacto es más conocido y esperado. Pero la llegada de la pandemia COVID-19 ha trastocado la estacionalidad del VRS, con la práctica desaparición de la epidemia anual, suponemos que por el impacto de las medidas generales tomadas frente al SARS-CoV-2, aunque tampoco podemos descartar otros mecanismos como la competencia viral. Este alivio temporal nos deja en una situación incierta y preocupante sobre qué esperar y sobre todo cuándo, más aún en países que, como España, no disponen de un sistema específico de vigilancia epidemiológica de VRS, y nos basaremos en el simple acúmulo de casos o las percepciones compartidas entre clínicos, así como lo que veamos que vaya aconteciendo en otros países.

Además, resulta intrigante pensar dónde se oculta el VRS, un virus cuyo único reservorio conocido es humano, lo que hace todavía más difícil entender y anticipar su estacionalidad. La concepción más fundamentada es que el VRS puede infectar células dendríticas derivadas de los monocitos, en donde puede permanecer latente durante períodos prolongados gracias al óxido nítrico producido endógenamente<sup>2</sup>. Más recientemente se ha reportado su capacidad de replicación en las células de Hofbauer, que juegan un papel central en otros virus con marcado carácter de transmisión vertical como el virus Zika, lo que debería preocuparnos en un virus que como el VRS es capaz de producir viremia y diseminación extrapulmonar<sup>3</sup>. Puestos a inquietar, la reciente demostración de la viabilidad en alta concentración del VRS en vesículas extracelulares de ameba, de un tamaño respirable, nos obliga a replantearnos los mecanismos actualmente aceptados de diseminación y transmisión de este virus, e incluso reevaluar las medidas habituales de control no farmacológico<sup>4</sup>.

En el plano farmacológico, se están produciendo importantes avances frente al VRS, tanto en la prevención como en el tratamiento. La siguiente generación de anticuerpos monoclonales, con el nirsevimab a la cabeza tras la reciente publicación de sus resultados del ensayo clínico fase 2b en prematuros sanos<sup>5</sup>, plantea

nuevos horizontes inmediatos en la prevención, basados en una mayor potencia y en una vida media más prolongada, lo que puede permitir, con una única dosis, cubrir la estación VRS al completo (al menos, la estación tal como la entendíamos hasta la llegada de la COVID-19). Más aún, está en marcha un ensayo clínico con nirsevimab evaluando su papel en la prevención del VRS en lactantes sanos, que son los que explican la gran mayoría de la carga de la enfermedad conocida, y que, de mostrar su beneficio, podría revolucionar la estrategia vigente de prevención. También el desarrollo de las vacunas ha marcado un hito con la publicación de los datos del ensayo clínico fase 3 de una vacuna maternal frente al VRS basada en nanopartículas de la proteína F, que aunque no alcanzó por un margen muy limitado los objetivos primarios de eficacia planteados en el estudio, ha mostrado datos consistentes de seguridad, y además eficacia clínica en objetivos secundarios que justifican que se siga investigando con esta vacuna<sup>6</sup>. Hay diferentes antivirales específicos frente al VRS con resultados prometedores en fases iniciales, tanto inhalados<sup>7</sup> como orales<sup>8</sup>, si bien aún están lejos del mercado. Por todo ello, la única intervención posible sigue siendo la profilaxis con palivizumab, un anticuerpo monoclonal basado en la proteína F que se administra mensualmente durante la estación VRS en ciertos grupos de alto riesgo —fundamentalmente recién nacidos prematuros—, y que constituye el único fármaco actualmente aprobado e indicado para la prevención del VRS.

Ahora bien, ¿cuándo lo administramos? Hemos utilizado en vano el palivizumab esta temporada, pero lo peor es que no sabemos cuándo va a ser realmente necesario, ni qué margen de maniobra tendremos, si no podemos definir cuándo empieza la estación. Es posible que sea necesario proteger a los más vulnerables antes del inicio teórico de la próxima estación, o puede ser absurdo mantener la profilaxis en tiempo y forma habituales, si no hay actividad del VRS. Lo más lógico parece hacer una profilaxis adaptativa, atendiendo a marcadores objetivos locales o regionales, de inicio y fin de estación, cuando esta acontezca, pero para ello es necesario disponer de una vigilancia específica, y unos parámetros de decisión que no están estandarizados. Y ya puestos, el sistema de vigilancia que se ponga en marcha debería incluir a la población adulta y realizar seguimiento molecular. El VRS es importante en el adulto y no sólo en las exacerbaciones agudas de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sino como agente causal de patología respiratoria aguda infecciosa en el adulto<sup>9</sup>. La vigilancia molecular del VRS es esencial, un aspecto que ya deberíamos haber interiorizado con lo aprendido con el

SARS-COV-2 y sus variantes genéticas, y que es particularmente importante que se ponga en marcha en el caso del VRS antes de que se incorporen estrategias masivas de profilaxis. Existen diferentes estrategias y técnicas para realizar esta vigilancia, desde la simple secuenciación<sup>10</sup> a la metagenómica dirigida<sup>11</sup>, que permitirán correlacionar los subtipos y variantes con fenotipos clínicos, y también detectar posibles variantes de escape.

El «COVID-centrismo» ha relegado a otros patógenos a un peligroso segundo plano que puede convertirse en descuido si no se toman las medidas adecuadas. El VRS no se ha ido, y la falta de exposición al VRS de las nuevas cohortes de niños y de sus madres nos anticipan una próxima epidemia, que aunque no sabemos cuándo acontecerá, seguro será distinta y previsiblemente más intensa que las anteriores, y más exacerbada cuanto más se prolongue la situación actual. Si bien es cierto que a mayor edad del lactante, la probabilidad de ingreso es menor, esta tasa de hospitalización no es despreciable, y a medida que pasan las semanas, se añaden nuevas cohortes de recién nacidos que aún no han estado en contacto con el VRS, lo que puede resultar en un incremento significativo en el número absoluto de hospitalizaciones, que eventualmente colapse el sistema de atención pediátrica. Tampoco sabemos el impacto que esta situación pueda tener sobre la dinámica de la nasofaringe y la microbiota, y debemos estar atentos a las sinergias ya conocidas que el VRS tiene con otros patógenos (neumococo o meningococo) y a cómo puedan evolucionar o resurgir. Estas circunstancias deberían propiciar esfuerzos adicionales de investigación y control epidemiológico, y cuando menos promover de inmediato la puesta en marcha de un programa nacional de vigilancia activa del VRS, así como la organización de planes de gestión y asistencia que puedan dar respuesta a los posibles escenarios que el VRS generará cuando vuelva, que volverá.

## Financiación

FM-T recibe soporte para la realización de sus actividades de investigación del Instituto de Salud Carlos III (Proyecto de Investigación en Salud, Acción Estratégica en Salud): Fondo de Investigación Sanitaria (FIS; PI070069/PI1000540/PI1601569/PI1901090) del plan nacional de I+D+I y 'fondos FEDER' y Proyectos GalN Rescata-Covid.IN845D 2020/23 (GAIN, Xunta de Galicia).

## Conflicto de intereses

FM-T ha recibido honorarios de Biofabri, GSK, Pfizer Inc, Sanofi Pasteur, MSD, Seqirus, Novavax y Janssen como asesor, consultor, o ponente fuera del objetivo del presente trabajo. FMT ha trabajado como investigador principal en ensayos clínicos promovidos por las compañías farmacéuticas arriba mencionadas y además Ablynx, Regeneron, Roche, Abbott and MedImmune, siendo todos los honorarios pagados a la institución. FJGB ha recibido honorarios por impartir conferencias, asesoría o becas de investigación de ALK, Astra-Zeneca, Bial, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, Gebro Pharma, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Menarini, Mundipharma, Novartis, Rovi, Roxall, Sanofi, Stallergenes-Greer y Teva.

## Bibliografía

1. Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, Rodríguez-Tenreiro C, Sly P, Ramilo O, et al. Respiratory syncytial virus seasonality: a global overview.

- J Infect Dis. 2018;217:1356–64, <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiy056>. PMID: 29390105.
2. Hobson L, Everard ML. Persistent of respiratory syncytial virus in human dendritic cells and influence of nitric oxide. Clin Exp Immunol. 2008;151:359–66, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03560.x>. PMID: 18062796; PMCID: PMC2276949.
3. Bokun V, Moore JJ, Moore R, Smallcombe CC, Harford TJ, Rezaee F, et al. Respiratory syncytial virus exhibits differential tropism for distinct human placental cell types with Hofbauer cells acting as a permissive reservoir for infection. PLoS One. 2019;14:e0225767, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0225767>. PMID: 31790466; PMCID: PMC6886783.
4. Dey R, Folkins MA, Ashbolt NJ. Extracellular amoebal-vesicles: potential transmission vehicles for respiratory viruses. NPJ Biofilms Microbiomes. 2021;7:25, <http://dx.doi.org/10.1038/s41522-021-00201-y>. PMID: 33731696; PMCID: PMC7969602.
5. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowski JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. N Engl J Med. 2020;383:415–25, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1913556>. Erratum in: N Engl J Med. 2020 383 (7):698. PMID: 32726528.
6. 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. 2020;383:426–39, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1908380>. PMID: 32726529; PMCID: PMC7299433.
7. Cunningham S, Piedra PA, Martín-Torres F, Szymanski H, Brackeva B, Dombrecht E, et al. Nebulised ALX-0171 for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in hospitalised children: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. Lancet Respir Med. 2021;9:21–32, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30320-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30320-9). PMID: 33002427.
8. Martín-Torres F, Rusch S, Huntjens D, Remmerie B, Vingerhoets J, McFadyen K, et al. Pharmacokinetics, safety, and antiviral effects of multiple doses of the respiratory syncytial virus (RSV) fusion protein inhibitor, JNJ-53718678, in infants hospitalized with RSV infection: A randomized phase 1b study. Clin Infect Dis. 2020;71:e594–603, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa283>. PMID: 32201897; PMCID: PMC7744997.
9. Shi T, Arnott A, Semogas I, Falsey AR, Openshaw P, Wedzicha JA, et al. The etiological role of common respiratory viruses in acute respiratory infections in older adults: a systematic review and meta-analysis. J Infect Dis. 2020;222 Suppl. 7:S563–9, <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiy662>. PMID: 30849176; PMCID: PMC7107439.
10. Tabor DE, Fernandes F, Langedijk AC, Wilkins D, Lebbink RJ, Tovchigrechko A, et al. Global molecular epidemiology of respiratory syncytial virus from the 2017–2018 INFORM-RSV Study. J Clin Microbiol. 2020;59:e01828–1920, <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01828-20>. PMID: 33087438; PMCID: PMC7771447.
11. Lin GL, Golubchik T, Drysdale S, O'Connor D, Jefferies K, Brown A, et al. Simultaneous viral whole-genome sequencing and differential expression profiling in respiratory syncytial virus infection of infants. J Infect Dis. 2020;222 Suppl. 7:S666–71, <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa448>. PMID: 32702120.

Federico Martín-Torres<sup>a,b,c,\*</sup>

y Francisco-Javier González-Barcala<sup>d,e</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Pediatría (www.serviciopediatriasantiago.es), Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

<sup>b</sup> Grupo de Genética, Vacunas, Infecciones y Pediatría (GENVIP), Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago, Universidad de Santiago, Santiago de Compostela, España

<sup>c</sup> Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud en Seguridad Vacunal, Santiago de Compostela, España

<sup>d</sup> Servicio de Neumología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

<sup>e</sup> CIBER Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [federico.martinon.torres@sergas.es](mailto:federico.martinon.torres@sergas.es) (F. Martín-Torres).