

Estrategias innovadoras en el desarrollo de vacunas contra metapneumovirus humano: una revisión de alcance

Innovative strategies for human metapneumovirus vaccine development: A scoping review

Fernando Mera Figueroa¹ y Graciela Uzcanga Urbina^{2*} 

¹Universidad Técnica de Manabí, Facultad de Posgrado, Portoviejo, Manabí, Ecuador.

²Universidad Técnica de Manabí, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Portoviejo, Manabí, Ecuador.

Fuentes de financiamiento: Este trabajo no requirió fuentes de financiamiento.

Declaración de conflictos de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 23 de noviembre de 2025 / Aceptado: 15 de junio de 2026

Resumen

Metapneumovirus humano (hMPV) es un patógeno respiratorio que infecta a individuos de todas las edades; no obstante, se asocia con mayor frecuencia a enfermedad grave en lactantes, adultos mayores y personas inmunocomprometidas y aún no existen vacunas licenciadas para su prevención. Este artículo sintetiza los avances recientes en el diseño de vacunas frente a hMPV mediante una revisión de alcance basada en la metodología del Instituto Joanna Briggs. Se realizaron búsquedas en PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, SciELO y Dialnet desde 2001 hasta noviembre de 2025. Se incluyeron 43 investigaciones preclínicas y clínicas centradas en vacunas víricas atenuadas, vectores virales recombinantes, formulaciones de subunidades estructurales y plataformas basadas en ARNm. Los estudios incluidos describen avances en la estabilización de la proteína F en su conformación prefusión. Esta proteína es considerada el principal antígeno protector y el blanco inmunológico más relevante. Las vacunas víricas atenuadas y los vectores recombinantes han mostrado perfiles de seguridad favorables y la inducción de la inmunidad de mucosas en modelos animales y en ensayos clínicos tempranos. Plataformas de ARNm y partículas similares a virus han mostrado inmunogenicidad, con incrementos consistentes de anticuerpos neutralizantes y son toleradas adecuadamente. Los estudios incluidos indican que la vacunología estructural, junto con estrategias multivalentes, han contribuido al desarrollo de candidatos vacunales frente a hMPV. No obstante, se requieren estudios clínicos adicionales que evalúen su eficacia, durabilidad y aplicabilidad en distintas poblaciones.

Palabras clave: metapneumovirus; vacunas; inmunogenicidad; ensayos clínicos.

Abstract

Human metapneumovirus (hMPV) is a respiratory pathogen that infects people of all ages; however, it is predominantly associated with severe illness in infants, older adults, and immunocompromised individuals. There are still no licensed vaccines available for its prevention. This article summarizes recent advances in hMPV vaccine design through a scoping review using the Joanna Briggs Institute methodology. Searches were conducted in PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, SciELO, and Dialnet from 2001 to November 2025. 43 preclinical and clinical studies focusing on attenuated viral vaccines, recombinant viral vectors, structural subunit formulations, and mRNA-based platforms were included. The studies included describe advances in stabilizing the F protein in its prefusion conformation. This protein is considered the primary protective antigen and the primary immunological target. Attenuated viral vaccines and recombinant vector vaccines have demonstrated favorable safety profiles and the induction of mucosal immunity in animal models and early clinical trials. mRNA platforms and virus-like particles elicit immunogenicity, consistently increasing neutralizing antibodies, and are well tolerated. The studies included indicate that structural vaccinology, alongside multivalent strategies, has contributed to the development of hMPV vaccine candidates. However, further clinical studies are needed to evaluate its efficacy, durability, and applicability in different populations.

Keywords: MeSH terms: metapneumovirus; vaccines; immunogenicity; clinical trials.

Correspondencia a:

Graciela Uzcanga Urbina
graciela.uzcanga@utm.edu.ec

Introducción

Metapneumovirus humano (hMPV) es un patógeno respiratorio que infecta a individuos de todas las edades; sin embargo, causa con mayor frecuencia enfermedad grave en lactantes, adultos mayores y personas inmunocomprometidas. Fue identificado por primera vez en 2001 en los Países Bajos y, desde entonces, se ha detectado en todas las regiones del mundo¹. En 2016, su clasificación se redefinió dentro de la familia *Pneumoviridae*, que comprende los géneros *Orthopneumovirus* y *Metapneumovirus*. Este último incluye tanto a hMPV como a metapneumovirus aviar (aMPV). La separación entre géneros se fundamenta en diferencias en la constelación génica. En particular, los *Metapneumovirus* carecen de proteínas no estructurales presentes en los *Orthopneumovirus* y presentan una organización génica distinta. El reconocimiento formal de la familia *Pneumoviridae*, antes considerada una subfamilia dentro de *Paramyxoviridae*, se sustentó en su estrecha relación filogenética, no solo con los *Paramyxovirus*, sino también con virus de la familia *Filoviridae*². El hMPV se divide en dos grandes grupos antigénicos, A y B, cada uno con sublinajes (A1, A2, B1, B2), los cuales muestran una significativa variabilidad de una temporada a otra.

El genoma viral consiste en una cadena monocatenaria de ARN de sentido negativo, no segmentado, de aproximadamente 13 kb. Presenta una arquitectura conservada con ocho marcos de lectura abiertos organizados en el orden 3'-N-P-M-F-M2-SH-G-L-5', los que codifican proteínas esenciales para la replicación y la interacción con el hospedero³. En la superficie viral destacan las glicoproteínas F (fusión) y G (proteína de unión a receptores). Entre ellas, la proteína F es el principal antígeno protector debido a su alta conservación entre linajes y su papel central en la fusión de la envoltura viral con la membrana celular. La proteína F tiene un motivo arginina-glicina-ácido aspártico (RGD) que interactúa con integrinas de la superficie celular, facilitando la adsorción viral y la posterior entrada a la célula⁴. También participa en la formación de sincicio y en la generación de proyecciones filamentosas que favorecen la diseminación célula a célula. La proteína F adopta conformaciones de prefusión (Pre-F) y posfusión; la primera es altamente inmunogénica y responsable de inducir los anticuerpos neutralizantes más potentes. Por ello, constituye el principal blanco para el desarrollo de vacunas frente a hMPV⁵.

La infección primaria suele ocurrir antes de los cinco años de edad, con posibilidad de reinfecciones a lo largo de la vida. Su transmisión se produce predominantemente por gotitas respiratorias provenientes de personas infectadas⁶. Clínicamente, hMPV causa cuadros respiratorios que van desde infecciones leves de las vías superiores hasta neumonía, bronquiolitis y exacerbaciones asmáticas. El

manejo continúa siendo de soporte. No existen antivirales específicos ni vacunas autorizadas⁷. La prevalencia del hMPV es elevada y, en frecuencia, suele ubicarse inmediatamente después del virus respiratorio sincicial (VRS). Durante 2025 se registró un incremento importante de casos en China, con aumentos en la positividad diagnóstica y en las hospitalizaciones, especialmente en temporada invernal. Brotes simultáneos fueron reportados en la India, el Reino Unido, Malasia y Kazajistán^{8,9} resaltando la necesidad de fortalecer la vigilancia epidemiológica, el diagnóstico oportuno y el desarrollo de vacunas.

El diseño de vacunas frente a hMPV ha generado un volumen creciente y heterogéneo de evidencia, que abarca desde estudios estructurales de antígenos virales hasta evaluaciones preclínicas y ensayos clínicos en fases tempranas. Sin embargo, esta evidencia se encuentra dispersa y presenta una notable variabilidad en términos de plataformas vacunales, modelos experimentales y desenlaces inmunológicos, lo que limita la posibilidad de una síntesis comparativa mediante revisiones sistemáticas convencionales. La brecha que aborda esta revisión es la ausencia de una integración estructurada entre evidencia estructural, preclínica y clínica sobre vacunas contra hMPV.

En este contexto, la presente revisión de alcance se planteó la siguiente pregunta: *¿Cuáles son las principales plataformas vacunales, los mecanismos inmunológicos y las evidencias preclínicas y clínicas que sustentan el desarrollo de vacunas contra hMPV?* Con el objetivo de responder esta pregunta, el presente trabajo sintetiza, de forma estructurada, los avances metodológicos más relevantes en este campo.

Metodología

La presente revisión de alcance se desarrolló con el objetivo de mapear y sintetizar la evidencia disponible sobre el desarrollo de vacunas contra hMPV, siguiendo las recomendaciones metodológicas del Instituto Joanna Briggs (JBI) para revisiones de alcance y la guía PRISMA-ScR para el reporte de resultados. Este enfoque metodológico se consideró apropiado debido a la naturaleza exploratoria del objetivo de investigación y a la heterogeneidad de la evidencia disponible, que incluye estudios estructurales, investigaciones preclínicas en modelos animales y ensayos clínicos en fases tempranas, con diseños y desenlaces no directamente comparables. En este sentido, la revisión de alcance permite integrar distintos niveles de evidencia sin restringirse a la evaluación de eficacia o a la comparación entre intervenciones, priorizando una síntesis descriptiva y comprensiva del campo.

La pregunta de investigación se estructuró bajo el enfoque PCC (Población, Concepto, Contexto):

Población: metapneumovirus humano (hMPV) y desarrollo vacunal frente a hMPV.

Concepto: plataformas vacunales, mecanismos inmunológicos e inmunogenicidad

Contexto: estudios preclínicos y clínicos

En función de este enfoque, la revisión se orientó a responder la siguiente pregunta:

¿Cuáles son las principales plataformas vacunales, los mecanismos inmunológicos y las evidencias preclínicas y clínicas que sustentan el desarrollo de vacunas contra metapneumovirus humano?

No se contó con un protocolo registrado previamente para esta revisión de alcance.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura científica en las bases de datos PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, SciELO y Dialnet. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual complementaria en Google Scholar, revisando las primeras páginas de resultados ordenadas por relevancia, con el objetivo de identificar estudios potencialmente no recuperados en las bases de datos principales. Esta búsqueda no aportó artículos adicionales que cumplieran con los criterios de elegibilidad.

La estrategia de búsqueda se construyó utilizando palabras clave y términos libres relacionados con el virus y el desarrollo de vacunas. La ecuación base utilizada en PubMed/MEDLINE fue la siguiente:

((“human metapneumovirus”[Title/Abstract] OR hMPV[Title/Abstract])) AND (vaccine*[Title/Abstract] OR vaccination[Title/Abstract] OR immunization[Title/Abstract] OR “mRNA vaccine”[Title/Abstract] OR “viral vector”[Title/Abstract] OR “virus-like particle*”[Title/Abstract] OR “live attenuated”[Title/Abstract] OR “subunit vaccine*”[Title/Abstract]) NOT (review[Publication Type] OR review[Title] OR avian[Title/Abstract]).

En la base de datos ScienceDirect se emplearon los siguientes descriptores: (“Human Metapneumovirus”) AND (vaccine). En Dialnet empleamos la ecuación (“human metapneumovirus” OR hMPV OR “metapneumovirus humano”) AND (vaccine OR vaccination OR immunization OR vacuna OR vacunación OR inmunización).

Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma ni región geográfica. El periodo de búsqueda comprendió desde enero de 2001 (año de identificación del virus) hasta noviembre de 2025. La última búsqueda bibliográfica se realizó en noviembre de 2025. Se incluyeron estudios publicados y versiones *preprint* posteriormente publicadas en revistas revisadas por pares cuando aportaban evidencia relevante, citándose en este manuscrito su versión final.

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios que cumplieron los siguientes criterios:

- Investigaciones originales (preclínicas o clínicas) sobre hMPV
- Estudios experimentales en modelos animales o humanos relacionados con hMPV
- Evaluación de plataformas vacunales, inmunogenicidad o mecanismos inmunológicos relacionados con hMPV
- Estudios con diseño cuantitativo, longitudinal, prospectivo o experimental

Se excluyeron:

- Artículos de revisión, editoriales, correspondencia y resúmenes de congresos
- Estudios centrados exclusivamente en epidemiología o vigilancia
- Investigaciones en metapneumovirus aviar u otros virus no relacionados
- Literatura gris (tesis, informes no publicados)

No se aplicaron restricciones por acceso abierto, con el fin de evitar sesgos en la selección de la evidencia.

Selección de estudios

El proceso de selección se realizó en dos etapas:

- Cribado inicial de títulos y resúmenes, evaluando su pertinencia según los criterios de inclusión
- Evaluación a texto completo, realizada de forma independiente por dos revisores

Las discrepancias fueron resueltas mediante discusión y consenso.

Cribado

El proceso de identificación, cribado, evaluación de elegibilidad e inclusión de estudios se presenta en la Figura 1, siguiendo la guía PRISMA-ScR. En total, se identificaron 1.238 registros a través de las bases de datos consultadas. Tras la eliminación de 58 duplicados, se procedió al cribado de 1.180 registros por título y resumen, de los cuales 1.093 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de elegibilidad, principalmente por corresponder a artículos de revisión, estudios epidemiológicos, literatura gris o investigaciones no relacionadas con el desarrollo de vacunas o mecanismos inmunológicos de hMPV. El cribado de títulos y resúmenes fue realizado de forma independiente por ambos autores. Cualquier discrepancia en la inclusión o exclusión de los estudios se resolvió mediante consenso, tras la revisión conjunta de los criterios de elegibilidad definidos en el protocolo de la revisión. Posteriormente, 87 artículos fueron evaluados a texto completo para determinar su elegibilidad. De estos, 44 estudios fueron excluidos por no evaluar directamente

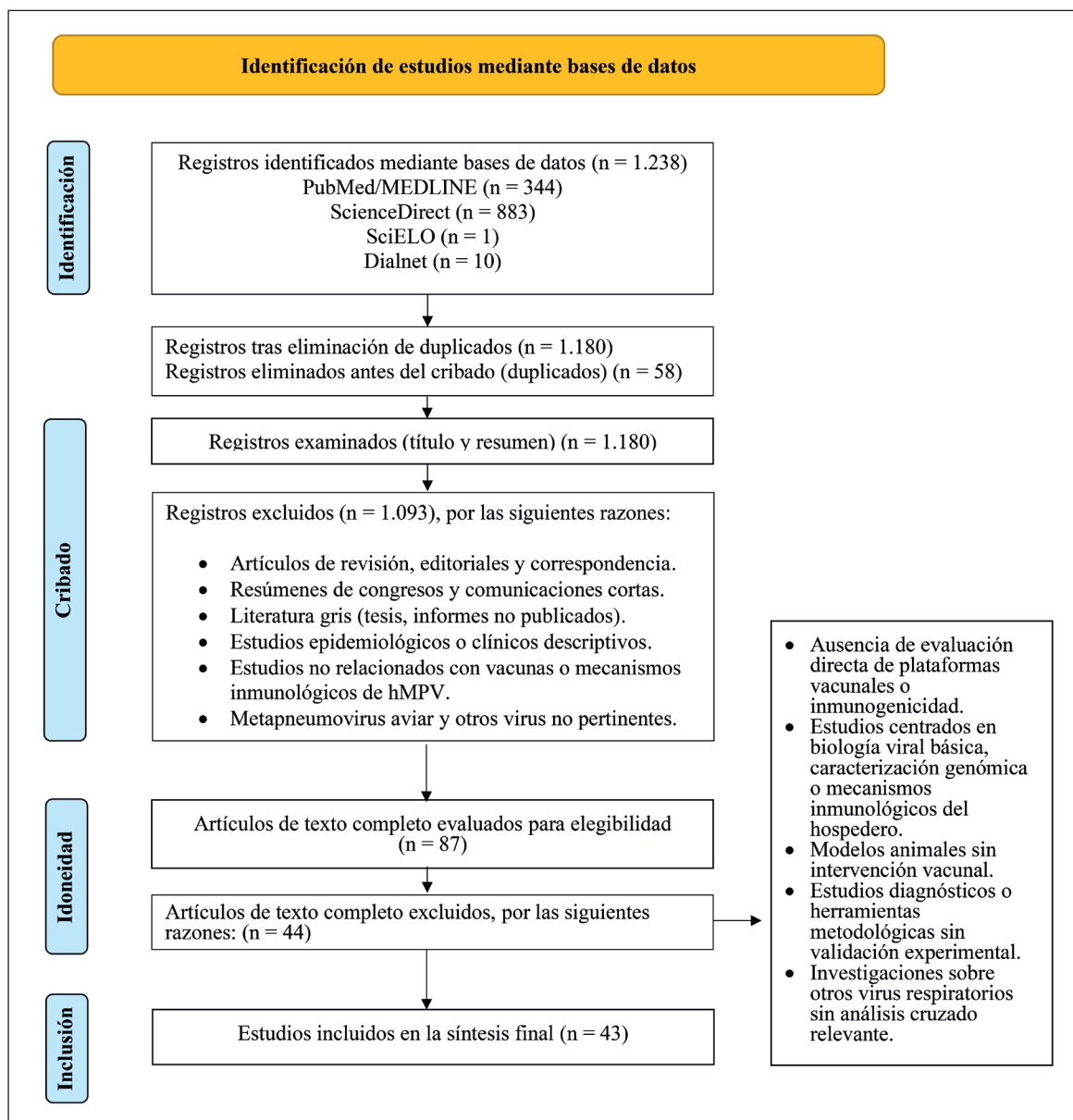


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA-ScR del proceso de identificación, cribado, evaluación de elegibilidad e inclusión de estudios en la revisión de alcance.

plataformas vacunales o inmunogenicidad asociada, incluyendo investigaciones centradas en biología viral básica, caracterización genómica, mecanismos inmunológicos del hospedero, estudios diagnósticos, herramientas metodológicas sin validación experimental en vacunas, modelos animales sin intervención vacunal, trabajos enfocados exclusivamente en otros virus respiratorios sin análisis cruzado relevante y artículos no originales.

Finalmente, se incluyeron 43 estudios en la síntesis cualitativa, los cuales cumplieron con los criterios establecidos y aportaron evidencia preclínica y clínica sobre plataformas vacunales, mecanismos inmunológi-

cos e inmunogenicidad frente a hMPV. Los trabajos de Velayutham y cols.¹⁰, Talaat y cols.¹¹ y Falsey y cols.¹² se emplearon como soporte conceptual para la interpretación de mecanismos inmunológicos; sin embargo, no corresponden a estudios primarios incluidos en la síntesis cualitativa de la revisión.

Extracción de datos

Los estudios incluidos se gestionaron mediante el programa Mendeley donde se eliminaron duplicados. La extracción de datos se realizó utilizando un formulario estructurado en Microsoft Excel que incluyó:

- Autor y año de publicación.
- Objetivo del estudio.
- Diseño metodológico.
- Tipo de plataforma vacunal.
- Modelo experimental.
- Principales resultados.
- Conclusiones.
- Limitaciones.

Para cada estudio se extrajeron variables relacionadas con el tipo de plataforma vacunal, modelo experimental, antígenos evaluados, respuesta inmunológica, resultados de protección y etapa de desarrollo clínico o preclínico.

Síntesis de la evidencia

Dado el carácter exploratorio de la revisión de alcance, no se realizó una evaluación formal de la calidad metodológica de los estudios.

La evidencia se sintetizó de forma descriptiva y estructurada, agrupando los estudios en cuatro categorías principales:

- Estudios estructurales y biofísicos de antígenos virales
- Estudios preclínicos en modelos animales
- Estudios inmunológicos en humanos
- Estudios traslacionales y ensayos clínicos de plataformas vacunales

La síntesis narrativa permitió identificar patrones comunes, tendencias en el desarrollo de plataformas vacunales y áreas de convergencia entre la evidencia estructural, preclínica y clínica. Los resultados se presentan mediante tablas de síntesis y análisis narrativo, priorizando la descripción de las características de los estudios y los principales hallazgos, sin realizar inferencias causales ni comparaciones cuantitativas.

Resultados

Se incluyó un total de 43 estudios que cumplieron los criterios de elegibilidad, los que se agruparon en cuatro categorías principales: estudios estructurales de antígenos virales, estudios preclínicos en modelos animales, estudios inmunológicos en humanos y estudios traslacionales y clínicos de plataformas vacunales. Las categorías analíticas no son completamente excluyentes debido a la naturaleza traslacional de algunos estudios incluidos. La mayoría de los estudios correspondieron a investigaciones preclínicas en modelos animales, seguidas por estudios estructurales y un número menor de estudios clínicos en fases tempranas. En términos de plataformas, predominaron las vacunas basadas en proteína F en conformación Pre-F, así como vectores virales recombinantes y plataformas de ARNm.

La síntesis de los resultados se presenta de forma descriptiva, destacando las características de los estudios, los tipos de plataformas evaluadas y los principales hallazgos reportados, sin realizar comparaciones cuantitativas ni inferencias causales.

Los estudios de la infección natural y experimental en humanos han permitido caracterizar la replicación viral y la respuesta inmune frente a hMPV, evidenciando la presencia de anticuerpos neutralizantes y células B de memoria específicas tras la exposición viral^{11,12}

Las estrategias inmunológicas y tecnológicas aplicadas al desarrollo de vacunas frente a hMPV han abordado la mejora de la inmunogenicidad de las formulaciones, la reducción del riesgo de respuestas inmunitarias exacerbadas y el desarrollo de candidatos multivalentes. Estos modelos han contribuido a definir parámetros de seguridad, replicación y respuesta de mucosa relevantes para el diseño de candidatos intranasales. La Tabla 1 resume los principales hitos experimentales que han impulsado el desarrollo preclínico de vacunas contra hMPV y muestra cómo la combinación de estudios estructurales, inmunología de precisión y modelos animales ha permitido definir los determinantes antigénicos críticos y las plataformas con mayor potencial vacunal.

En primer lugar, los estudios estructurales basados en anticuerpos monoclonales humanos neutralizantes (MPV467, 5-1, M8C10) han identificado la proteína F como diana inmunológica prioritaria¹³⁻¹⁶. Los estudios iniciales con vacunas basadas en la proteína F en su conformación convencional mostraron inmunogenicidad y protección en modelos animales, sentando las bases para el posterior desarrollo de antígenos en conformación Pre-F estabilizada¹⁷. La identificación de epítomos conservados –incluidos los sitios II, III, IV, V, Ø y la interfaz trimérica– indica que la proteína F en conformación Pre-F concentra los determinantes antigénicos más estables e inmunológicamente relevantes¹⁸⁻²¹. Esta evidencia estructural ha permitido no solo mapear regiones críticas sino también correlacionar la eficacia de neutralización *in vivo* incluso en modelos de hospederos inmunocomprometidos, validando aquellos anticuerpos con potencial terapéutico y delineando la anatomía exacta del antígeno ideal para vacuna²².

Los modelos experimentales animales, incluyendo la rata algodónera (*Sigmodon hispidus*), han sido ampliamente utilizados para evaluar la infección por hMPV y la respuesta a candidatos vacunales, estableciendo que los títulos de anticuerpos neutralizantes se correlacionan con la protección frente al desafío viral²³⁻²⁵.

Diversos estudios han evaluado estrategias de atenuación viral mediante modificaciones génicas dirigidas, como mutaciones en la metiltransferasa L, las cuales reducen la replicación viral sin comprometer la inmunogenicidad²⁵⁻²⁸. Los modelos murinos y en rata

Tabla 1. Avances experimentales y mecanismos inmunológicos en el desarrollo preclínico de vacunas contra metapneumovirus humano (hMPV)

Avance	Principio inmunológico / Mecanismo	Modelos experimentales	Resultados clave / Conclusión general	Referencias
Anticuerpos monoclonales neutralizantes y mapeo estructural de epítopos de la proteína F	Reconocimiento de epítopos conservados de la proteína F por anticuerpos monoclonales humanos neutralizantes.	Células B de memoria de donantes humanos; modelos murinos y rata algodonera (incluyendo modelos inmunocomprometidos)	Se identificaron epítopos antigénicos en la proteína F (II, III, IV, V, Ø e interfaz trimérica) y anticuerpos monoclonales neutralizantes frente a hMPV. Algunos estudios describen reactividad cruzada con VRS. En modelos <i>in vivo</i> , MPV467 mostró reducción de la replicación viral o efecto protector.	13-16, 18-22, 41-43
Caracterización de la respuesta humoral frente a hMPV	Caracterización de anticuerpos neutralizantes y memoria B frente a hMPV en humanos, incluyendo la persistencia de la respuesta humoral y la expansión de células B con reactividad cruzada frente a la proteína F de <i>Pneumovirus</i> .	Estudios en humanos (adultos)	Se detectaron anticuerpos neutralizantes frente a hMPV y células B de memoria específicas; su presencia se asocia con la respuesta humoral tras la infección o exposición previa.	44
Mecanismos de atenuación viral y bases moleculares para el diseño vacunal	Las modificaciones génicas dirigidas en proteínas virales no estructurales y de superficie, incluyendo deletiones en G y SH, alteraciones en M2 y cambios en la glicosilación de la proteína F.	Sistemas celulares (<i>in vitro</i>) y modelos animales murinos	Las modificaciones génicas dirigidas modulan la replicación viral y la interacción con el hospedero, reduciendo la virulencia, sin comprometer la antigenicidad y permitiendo la inducción de respuestas inmunes protectoras.	25-28
Vacunas víricas atenuadas	Las vacunas víricas atenuadas inducen respuestas inmunes similares a la infección natural mediante replicación controlada, generando inmunidad humoral, celular y de mucosa con un perfil de seguridad mejorado.	Modelo murino (ratón).	Los candidatos a vacunas víricas atenuadas inducen anticuerpos neutralizantes y disminuyen la replicación viral tras el desafío experimental en modelos murinos, sin evidencia de enfermedad respiratoria exacerbada (ERD), lo que respalda su potencial como plataformas vacunales en fase preclínica.	25-26
Vacunas víricas inactivadas	Preparación inactivada con formalina de la cepa C-85473 de hMPV. Inducen presentación antigénica sin replicación viral, lo que favorece respuestas humorales en ausencia de una activación adecuada de la inmunidad celular, pudiendo generar desbalance inmunológico frente a la infección natural.	Rata algodonera, Primates no humanos (macacos)	Los animales vacunados presentaron reducción de la replicación viral pulmonar tras el desafío, acompañada de aumento de la patología pulmonar, incluyendo neumonitis intersticial y alveolitis, a pesar de títulos elevados de anticuerpos neutralizantes en suero. Estos resultados sugieren un desbalance en la respuesta inmune, asociado a perfiles Th1/Th2, relevante para el diseño de formulaciones vacunales seguras.	23-45
Vectores virales recombinantes (PV-3, Sendai, VRS-VEE, BCG recombinante, Metavac®)	Expresión heteróloga de antígenos del hMPV en vectores virales recombinantes, lo que permite su presentación en un contexto de infección viral controlada e induce respuestas humorales, celulares y, en algunos modelos, inmunidad mucosal. Algunos candidatos combinan antígenos de hMPV y VRS en formulaciones bivalentes.	Rata algodonera, modelos murinos y primates no humano	Inducen anticuerpos neutralizantes y reducen la replicación viral tras el desafío experimental en distintos modelos animales, con evidencia de protección frente a hMPV y, en algunos candidatos bivalentes, frente a VRS. Estas plataformas muestran potencial para estrategias de inmunización de mucosa e intranasal en fase preclínica.	24,29-34
Vacunas de subunidad recombinante de proteína F (formas solubles)	Proteína F recombinante soluble (Δ TM), que elimina el dominio transmembrana para permitir la presentación antigénica y la inducción de respuesta humoral neutralizante.	Ratas algodoneras	Inducción de anticuerpos neutralizantes y reducción de la carga viral pulmonar tras el desafío con hMPV.	17
Vacunas de subunidad estructural / pre-F	Basadas en la proteína F en conformación prefusión, estabilizada mediante ingeniería estructural, en algunos casos asistida por inteligencia artificial, para preservar su organización trimérica y exponer epítopos neutralizantes relevantes conformacionales. Se desarrollan mediante mutaciones dirigidas (disulfuro, cavidades hidrofóbicas) o plataformas de estabilización (ej. <i>Molecular clamp</i>).	Modelos murinos (BALB/c), ensayos de neutralización viral (PRNT), rata algodonera	Inducen anticuerpos neutralizantes y reducen la carga viral en modelos experimentales. Estos hallazgos respaldan la estabilización de la pre-F como una estrategia racional para el desarrollo vacunal.	36,38
Vacunas epítopo-dirigidas y antígenos químicos (epítopos dirigidos a linfocitos T CD8 ⁺ ; RHMS-1)	Identificación de epítopos conservados para la activación de linfocitos T CD8 ⁺ y diseño de antígenos químicos VRS/hMPV orientados a la inducción de respuestas inmunes dirigidas frente a determinantes antígenicos compartidos.	Modelos murinos (HLA-A2 transgénico y BALB/c)	Inducen activación de linfocitos T CD8 ⁺ específicos y generan respuestas inmunes dirigidas frente a epítopos conservados, con evidencia de reconocimiento frente a antígenos de VRS y hMPV en modelos experimentales.	39,40,47
Partículas similares a virus (VLPs)	Co-expresión de proteínas virales (F y M o F y G o plataformas tipo Gag) para generar partículas no replicantes con alta densidad y presentación repetitiva de epítopos en una arquitectura similar al virión, favoreciendo su reconocimiento por el sistema inmune.	Modelos murinos (BALB/c y C57BL/6)	Inducen la producción de anticuerpos neutralizantes y reducen la carga viral tras el desafío experimental, sin evidencia de patología pulmonar exacerbada en modelos murinos.	47-50

algunos grupos antigénicos A y B, sin evidencias de enfermedad respiratoria exacerbada (del inglés enhanced respiratory disease-ERD). En este contexto, la glicoproteína G ha sido identificada como un modulador clave de la respuesta inmune, capaz de interferir en la señalización antiviral del hospedero y contribuir a la evasión inmunológica¹⁰. Este conocimiento aporta una base conceptual relevante para el diseño de vacunas más seguras. La experiencia histórica con vacunas víricas inactivadas con formalina, sí produjeron ERD en algunos modelos²³. Estas evidencias refuerzan la importancia de mantener un equilibrio adecuado entre respuestas Th1/Th2 y de utilizar plataformas que preserven la conformación prefusión de F.

Las plataformas recombinantes –incluidos vectores basados en virus parainfluenza 3 (PIV-3), virus Sendai, partículas replicónicas de virus de la encefalitis equina venezolana (VRP-VEE), BCG recombinante y otras formulaciones experimentales (p. ej., Metavac®)– expresaron antígenos virales de hMPV, principalmente la proteína F, y fueron evaluadas en modelos animales por su capacidad de inducir respuestas inmunes, incluyendo anticuerpos neutralizantes, reducción de la carga viral y ausencia de enfermedad respiratoria exacerbada^{24,29-34}. Estas plataformas ofrecen una ventaja para la inmunización intranasal, una vía de administración especialmente relevante en la población pediátrica.

Un avance relevante ha sido el desarrollo de vacunas subunitarias estructurales basadas en la proteína F en conformación Pre-F. La cual contrasta con la conformación posfusión de la proteína F, que ha mostrado una menor capacidad para inducir anticuerpos neutralizantes potentes^{5,35}. Estos resultados han reforzado la priorización de la conformación Pre-F en el diseño de vacunas. Mediante ingeniería molecular, y más recientemente con el apoyo de herramientas de inteligencia artificial, se han generado trómeros estabilizados y plataformas multivalentes basadas en nanopartículas, que potencian la presentación antigénica y amplían la capacidad de neutralización cruzada frente a distintos neumovirus. Estas estrategias avanzadas de estabilización, como *molecular clamp* (pinza molecular), permiten mejorar la estabilidad estructural, mantener la antigenicidad en condiciones de almacenamiento prolongado y facilitar la transición hacia evaluación clínica en formulaciones monovalentes y bivalentes³⁶⁻³⁸.

Las vacunas epítipo-dirigidas y quiméricas expanden el campo hacia una inmunología de precisión. La identificación de epítopos dirigidos a linfocitos T CD8⁺ relevantes en humanos (M39, N39) y la construcción de antígenos quiméricos VRS/hMPV (como RHMS-1) evidencian la factibilidad de modular de manera conjunta la inmunidad celular y humoral, favoreciendo la protección cruzada y el diseño de formulaciones multivalentes^{39,40}.

Finalmente, las partículas similares a virus (VLPs) evaluadas en los modelos preclínicos (Tabla 1) corresponden a una de las plataformas vacunales investigadas para hMPV y se caracterizan por la ausencia de material genético viral. Estas estructuras imitan la organización conformacional del virión y presentan epítopos en su forma nativa, lo que favorece el reconocimiento inmunológico. Diversos estudios han demostrado que las VLPs basadas en la proteína F del hMPV inducen respuestas humorales robustas y, en algunos modelos respuestas celulares, con evidencia de reducción de la carga viral y, en algunos modelos, protección cruzada frente a distintas cepas virales en modelos murinos⁴⁷⁻⁵⁰. En este contexto, se ha descrito que, a diferencia de la infección natural por hMPV, las VLPs pueden inducir linfocitos T CD8⁺ funcionales, mientras que la infección viral se asocia con un deterioro de su capacidad efectora, lo que sugiere una modulación negativa de la respuesta celular durante la infección⁵¹.

La continuidad traslacional entre los modelos experimentales y la evaluación clínica en humanos se refleja en el desarrollo de vacunas contra hMPV. Los avances clínicos de estas formulaciones se resumen en la Tabla 2, que incluye plataformas víricas atenuadas, vectores recombinantes, vacunas subunitarias en conformación Pre-F y vacunas de ARNm. Además, se incluyeron estudios clínicos que, aun evaluando vacunas dirigidas a otros *Pneumovirus*, reportaron evidencia inmunológica relevante para el hMPV. Esta relación entre la evidencia experimental y los datos clínicos muestra la correspondencia entre los determinantes antigénicos descritos en modelos estructurales y animales y los candidatos vacunales evaluados en humanos.

Vacunas víricas atenuadas: correlatos directos entre modelos animales y estudios en humanos

Los modelos animales descritos en la Tabla 1 mostraron que las vacunas víricas atenuadas generadas mediante deleciones génicas (ΔG , ΔSH , modificaciones en la MTasa L) confieren protección frente al desafío viral, caracterizada por reducción de la replicación viral, ausencia de enfermedad clínica significativa y sin evidencia de ERD^{25,26}. Esta misma lógica de atenuación se trasladó de manera exitosa a estudios en humanos, como se observa en el ensayo clínico de Karron y cols.⁵². En este estudio (Tabla 2), una vacuna vírica atenuada administrada por vía intranasal mostró replicación limitada, ausencia de eventos adversos graves y generación de títulos de anticuerpos neutralizantes en niños seronegativos. De esta forma, las mismas modificaciones genéticas que redujeron la patogenicidad en ratas alodóneras permitieron obtener un virus candidato seguro para uso pediátrico. La evidencia preclínica sobre el equilibrio Th1/Th2 y el riesgo de ERD orientó el diseño clínico hacia formulaciones intranasales más seguras, en concordancia con los hallazgos de Yim y cols.²³.

Tabla 2. Ensayos clínicos de vacunas contra metapneumovirus humano (hMPV): seguridad, inmunogenicidad e implicaciones en poblaciones humanas.

Publicación / Referencia	Objetivo del estudio	Métodos	Principales resultados	Conclusiones	Alcance	Limitaciones
Karron et al. ⁵²	Evaluar la seguridad, replicación e inmunogenicidad de una vacuna vírica atenuada de hMPV administrada por vía intranasal y se evaluó la respuesta inmune humoral y niños seropositivos y seronegativos	Ensayo clínico fase I, aleatorizado, controlado, realizado en adultos y niños pequeños. La vacuna se administró por vía intranasal y se evaluó la respuesta inmune humoral y celular mediante serología y PCR.	La vacuna fue bien tolerada; no se registraron eventos adversos graves. Se observó replicación limitada del virus y generación de títulos de anticuerpos neutralizantes en niños seronegativos.	La vacuna vírica atenuada de hMPV demostró seguridad y capacidad para inducir respuesta inmunitaria en humanos, apoyando su uso como candidato vacunal pediátrico.	Representa el primer estudio clínico en humanos con una vacuna vírica atenuada de hMPV, con relevancia para el diseño de vacunas intranasales pediátricas.	Ensayo de fase I con número limitado de participantes y sin evaluación de eficacia clínica; requiere estudios de fase II y III para confirmar resultados.
Phung et al. ⁴⁴	Evaluar la especificidad y el fenotipo de las células B específicas de virus respiratorio sincial (VRS) y de metapneumovirus humano (hMPV) en un ensayo clínico de una vacuna subunitaria estabilizada de VRS.	Se realizó un ensayo clínico de fase I con la vacuna DS-Cav1, una subunidad estabilizada de la proteína de fusión pre-F del VRS, en 95 adultos sanos. Se utilizaron sondas fluorescentes y citometría de flujo para analizar longitudinalmente las células B específicas de la proteína F de VRS y de hMPV en la sangre periférica de los participantes.	La vacuna DS-Cav1 indujo la activación y expansión de células B específicas de VRS y células B reactivas de forma cruzada a hMPV. Las células B específicas de la proteína F de pre-fusión (pre-F) de VRS y de doble afinidad (pre-F y post-F) aumentaron significativamente después de la primera inmunización. Se observó un aumento en los anticuerpos que se unen a la proteína F de hMPV y en la actividad neutralizante contra hMPV en algunos de los participantes. Una segunda dosis de la vacuna tuvo un efecto limitado en la respuesta de las células B de memoria a largo plazo.	La vacunación con la proteína F en combinación de pre-fusión VRS activa la respuesta de células B no solo frente a VRS, sino también de forma cruzada frente al hMPV, lo que sugiere la existencia de epitopos compartidos entre neumovirus. Estos resultados aportan evidencia clínica relevante sobre la base inmunológica de estrategias vacunales multivalentes dirigidas contra VRS y hMPV.	La inmunización con una vacuna de VRS basada en la proteína pre-F puede ofrecer protección cruzada contra hMPV, lo cual es un hallazgo significativo para el desarrollo de vacunas bivalentes. El trabajo analiza la especificidad y función de las células B de memoria, proporcionando información valiosa sobre los mecanismos de la respuesta inmune inducida por la vacuna en humanos.	El estudio se realizó en adultos sanos previamente expuestos a VRS, lo que puede limitar la aplicabilidad de los resultados en niños pequeños que son la población objetivo para las vacunas de hMPV y VRS. La respuesta de neutralización cruzada contra el hMPV fue variable entre los participantes y no se evaluó la eficacia protectora de esta respuesta en un modelo de desafío.
Shapiro et al. ⁵³	Evaluar la seguridad e inmunogenicidad de IXV-A12, una vacuna combinada de partículas similares a virus (VLP) contra virus respiratorio sincial (VRS) y metapneumovirus humano (hMPV) en adultos de 60-75 años.	Ensayo fase 1, aleatorizado, ciego, controlado con placebo. Una dosis intramuscular de IXV-A12 (dosis baja, media o alta, con/sin adyuvante MF59) o placebo. Se evaluó seguridad hasta día 365 e inmunogenicidad mediante títulos de anticuerpos neutralizantes (nAb) e IgG anti-prefusión (pre-F) en días 0, 7, 28, 180 y 365.	Seguridad: 47, 0% de receptores de IXV-A12 reportaron reacciones adversas (transitorias, leves-moderadas) vs. 34, 8% con placebo. No hubo eventos graves relacionados. Inmunogenicidad, aumentos de nAb hasta 4 diluciones para VRS A/B y 5 diluciones para hMPV A/B al día 28. Las respuestas se mantuvieron sobre la línea basal hasta el día 365. La adyuvancia no mejoró las respuestas; la dosis alta mostró mayor GMFR para hMPV B y VRS A.	IXV-A12 fue bien tolerado e indujo respuestas inmunes humoral específicas contra VRS y hMPV, manteniéndose por hasta un año. Los datos respaldan su desarrollo clínico continuo como vacuna combinada.	Primer estudio en humanos de una vacuna VLP combinada VRS/hMPV. Demuestra viabilidad de un enfoque combinado para ampliar la protección en adultos mayores.	Tamaño muestral pequeño (n=140). Población limitada a adultos sanos de 60-75 años, no representativa de grupos de alto riesgo. Altos títulos basales de nAnti-VRS (posible infección reciente no detectada) pudieron subestimar la inmunogenicidad.
August et al. ⁵⁴	Evaluar la seguridad, reactividad e inmunogenicidad de mRNA-1653, una vacuna bivalente basada en ARNm que codifica las proteínas F de hMPV y PIV3, administrada en adultos sanos.	Ensayo clínico fase 1, aleatorizado, observador-ciego, controlado con placebo, realizado en 124 adultos de 18-49 años. Se administraron dos dosis (25, 75, 150 o 300 µg) con intervalo de 28 días. Se evaluaron eventos adversos locales y sistémicos, títulos de anticuerpos neutralizantes y su persistencia hasta 12 meses.	La vacuna mostró un perfil de seguridad aceptable, con reacciones locales y sistémicas leves a moderadas y sin eventos graves relacionados. Una sola dosis incrementó los títulos neutralizantes contra hMPV A/B y PIV-3 (GMFR 6.0-6.3 para hMPV y 3.2 para PIV-3). La segunda dosis produjo incrementos mínimos adicionales. Los títulos frente a hMPV se mantuvieron por encima del basal hasta 12 meses, mientras que los de PIV-3 retornaron al basal al mes 12.	La vacuna bivalente mRNA-1653 es segura, bien tolerada e inmunogénica en adultos previamente expuestos. Los resultados respaldan su uso como candidato vacunal bivalente para hMPV y PIV-3 y justifican su evaluación en poblaciones pediátricas.	Primer ensayo clínico en humanos de una vacuna basada en ARNm dirigida simultáneamente a hMPV y PIV-3; referencia clave para plataformas multivalentes.	Tamaño muestral pequeño; población exclusivamente seropositiva. Ausencia de evaluación de eficacia clínica. Seguimiento restringido a adultos de 18-49 años.
Schnyder et al. ⁵⁵	Evaluar seguridad e inmunogenicidad de mRNA-1653 en niños seropositivos de 12-59 meses. ARNm que codifica las proteínas F de hMPV y PIV-3 en conformación prefusión, formulado en nanopartículas lipídicas.	Ensayo fase 1b, doble ciego; dosificaciones 10 y 30 µg con placebo, administradas con dos meses de intervalo	Incrementos de anticuerpos neutralizantes: hMPV-A 2.9-6.1 x, hMPV-B 6.2-13.2 x, PIV-3 2.8-3.0 x; excelente seguridad	mRNA-1653 potencia inmunidad contra hMPV y PIV-3; candidato multivalente pediátrico prometedor.	Vacuna combinada que ilustra la factibilidad de plataformas de ARNm para prevenir infecciones por hMPV y otros parainfluvirus.	Solo población seropositiva. Seguimiento limitado. Sin evaluación formal de eficacia.

Vectores recombinantes y su relación con los ensayos clínicos

Los vectores recombinantes PIV-3, Sendai y Metavac[®] descritos en la Tabla 1 demostraron protección frente al desafío viral en modelos animales^{24,29-34}. Este principio de bivalencia funcional ha inspirado el desarrollo de vacunas humanas como IVX-A12, basada en VLPs frente a VRS y hMPV⁵³, y la vacuna mRNA-1653, un ARNm bivalente dirigido contra hMPV y PIV-3^{54,55}. Ambas estrategias reproducen la lógica inmunológica observada en la fase preclínica: presentación de F en conformación prefusión, posibilidad de inducir inmunidad cruzada entre virus respiratorios de la familia *Pneumoviridae* y capacidad de generar refuerzos rápidos y duraderos de anticuerpos neutralizantes. En consecuencia, la Tabla 2 ilustra cómo las plataformas recombinantes y multivalentes han evolucionado desde la experimentación animal hacia formulaciones clínicas con perfiles de seguridad aceptables y evidencia de inmunogenicidad en humanos.

Vacunas de subunidad estructural prefusión y su impacto en ensayos clínicos

Los estudios estructurales de Bakkers y cols.³⁶, y Lee y cols.³⁷, proporcionaron los primeros trómeros prefusión cerrados altamente estables para hMPV. Esta innovación constituye la base conceptual de varias plataformas clínicas recogidas en la Tabla 2. La formulación IVX-A12 incorpora F prefusión y mRNA-1653 codifica la proteína F en una forma que mantiene predominantemente esta conformación. Los ensayos clínicos respaldan que estas formulaciones inducen aumentos de 4 a 6 veces en los títulos de anticuerpos neutralizantes en adultos⁵⁴ y de 2,9 a 13,2 veces en niños⁵⁵. Estos resultados corroboran que la Pre-F es el determinante antigénico más potente y, hasta el momento, el candidato más seguro para el desarrollo de vacunas de nueva generación contra hMPV.

Vacunas epítipo-dirigidas: puente conceptual hacia multivalencia clínica

Los estudios con epítopos dirigidos a linfocitos T CD8⁺ conservados y antígenos quiméricos RHMS-1 (Tabla 1) demostraron protección mediada por inmunidad celular e híbrida VRS/hMPV^{39,40}. Este fundamento teórico explica la reactividad cruzada observada en el ensayo clínico de DS-Cav1³⁷, y la tendencia actual hacia vacunas multivalentes que combinan F de distintos virus respiratorios, como IVX-A12 y mRNA-1653.

Partículas similares a virus (VLPs) y resultados clínicos

Las VLPs descritas en la Tabla 1 indujeron anticuerpos neutralizantes y respuestas celulares detectables sin generar una respuesta patológica exacerbada⁴⁸⁻⁵¹. En la

Tabla 2, IVX-A12 –una formulación combinada basada en VLPs– mostró incrementos de cuatro a cinco veces en anticuerpos neutralizantes, con persistencia de la respuesta hasta 12 meses y ausencia de eventos adversos graves relevantes⁵³. Estos resultados respaldan el potencial de las VLPs como plataformas versátiles y seguras para vacunas combinadas frente a virus respiratorios.

Vacunas de ARNm: de la hipótesis preclínica a la validación clínica

Como se destaca en la Tabla 1, la proteína F en conformación Pre-F es estable y altamente inmunogénica, lo que la convierte en un antígeno idóneo para su codificación mediante ARNm. Los ensayos clínicos han confirmado esta hipótesis: en adultos, la vacuna bivalente mRNA-1653 generó aumentos de 6,0 y 6,3 veces en anticuerpos neutralizantes frente a los grupos antigénicos A y B de hMPV, respectivamente⁵⁴; en niños, se observaron incrementos de hasta 13,2 veces⁵⁵. En ambas poblaciones, la vacuna mostró un buen perfil de seguridad, tolerabilidad adecuada y ausencia de ERD, en consonancia con los indicadores preclínicos de estabilidad antigénica y orientación hacia respuestas Th1 más seguras.

Discusión

La evidencia analizada en esta revisión permite reconocer una progresión clara en el desarrollo de vacunas frente a hMPV, que va desde la caracterización estructural del antígeno hasta su evaluación en estudios clínicos iniciales. En este proceso, la proteína F en conformación Pre-F emerge como el eje central del diseño vacunal, no solo por su papel en la entrada viral y su alta conservación, sino por su capacidad para inducir anticuerpos neutralizantes de alta potencia^{5,13-17}. Este avance refleja un cambio conceptual en el campo. Los estudios de mapeo antigénico y caracterización de anticuerpos monoclonales han permitido identificar epítopos funcionalmente relevantes en la proteína F, estableciendo una relación directa entre su organización estructural y la calidad de la respuesta inmune¹⁸⁻²². En consecuencia, el desarrollo vacunal ha evolucionado desde aproximaciones empíricas hacia un diseño racional basado en la estabilización de la conformación Pre-F, lo que ha favorecido la generación de candidatos más inmunogénicos y potencialmente más seguros³⁶⁻³⁸.

Los estudios de mapeo estructural incluidos en la Tabla 1 indicaron que la pre-F concentra los epítopos más estables e inmunodominantes^{13,18,19}. Esta base estructural ha sido fundamental para el desarrollo de candidatos clínicos basados en proteínas prefusión o en ARNm. Un ejemplo es IVX-A12, evaluada por Shapiro y cols.⁵³, basada en VLPs que incorporan la pre-F estabilizada para inducir

una respuesta humoral robusta y duradera. Esta aproximación deriva directamente de los datos preclínicos que demostraron que los anticuerpos dirigidos contra epítomos de la conformación prefusión son los neutralizantes más potentes.

De forma complementaria, los estudios con anticuerpos monoclonales señalados en la Tabla 1 identificaron epítomos conservados en la interfaz trimérica, incluidos los sitios II, III, IV y V, con capacidad de reactividad cruzada frente a VRS^{15,22}. Este conocimiento sustenta la observación clínica de Phung y cols.⁴⁴ en la que una vacuna frente a VRS basada en la proteína pre-F (DS-Cav1) indujo anticuerpos capaces de reconocer también la proteína F de hMPV. Estos resultados muestran que la vacunología estructural no solo optimiza la inmunogenicidad, sino que abre el camino a formulaciones multivalentes cuyo concepto se origina en la evidencia preclínica (Tabla 1) y se valida posteriormente en estudios clínicos (Tabla 2).

Un aspecto particularmente relevante es la coherencia observada entre la evidencia preclínica y los datos clínicos emergentes. En modelos animales, la inducción de anticuerpos neutralizantes frente a la proteína F se asocia de manera consistente con la protección frente al desafío viral²³⁻²⁵, un hallazgo que encuentra respaldo en estudios en humanos, donde se han identificado anticuerpos neutralizantes y células B de memoria tras la infección natural^{11,12}. Esta continuidad ha facilitado la transición hacia ensayos clínicos en los que distintas plataformas vacunales han demostrado ser inmunogénicas y seguras⁵²⁻⁵⁵.

No obstante, esta relación no es completamente directa. A diferencia de los modelos experimentales, la mayoría de los participantes en estudios clínicos presentan exposición previa al virus, lo que condiciona la respuesta inmunológica observada. En este contexto, los incrementos en títulos de anticuerpos neutralizantes pueden reflejar fenómenos de refuerzo inmunológico más que una verdadera primoinmunización^{12,52}. A ello se suma la ausencia de correlatos inmunológicos de protección y de datos concluyentes sobre eficacia clínica, lo que limita la interpretación de estos resultados en términos de protección real⁵³⁻⁵⁵.

La comparación entre plataformas vacunales muestra que cada estrategia presenta ventajas y limitaciones que condicionan su desarrollo. Las vacunas víricas atenuadas destacan por su capacidad para inducir inmunidad de mucosa y respuestas similares a la infección natural, aunque su uso se ve limitado por consideraciones de seguridad y estabilidad^{25,26,52}. Las vacunas de subunidad basadas en la proteína Pre-F ofrecen un perfil de seguridad favorable y un diseño antigénico preciso, pero con menor capacidad para inducir inmunidad en mucosas³⁶⁻³⁸. Por su parte, las plataformas de ARNm han demostrado elevada immuno-

genicidad y escalabilidad, aunque persisten incertidumbres sobre la duración de la respuesta y su desempeño en poblaciones pediátricas^{4,55}. Las partículas similares a virus combinan seguridad con una presentación antigénica eficiente y han mostrado resultados iniciales prometedores^{47-51,53}. En conjunto, ninguna plataforma ha demostrado superioridad clínica concluyente, lo que sugiere que el desarrollo futuro deberá orientarse hacia estrategias que integren estabilidad antigénica, inmunidad de mucosa y protección cruzada.

A pesar de los avances alcanzados, persisten desafíos relevantes. La ausencia de correlatos inmunológicos de protección dificulta la interpretación de la inmunogenicidad observada, mientras que la mayoría de los estudios clínicos se han realizado en poblaciones seropositivas, lo que limita su extrapolación a lactantes, principal grupo objetivo^{12,52-55}. Asimismo, la durabilidad de la respuesta inmune, especialmente en plataformas de ARNm, y la capacidad de inducir inmunidad de mucosa protectora continúan siendo aspectos no resueltos. La variabilidad antigénica entre los grupos A y B del virus refuerza además la necesidad de estrategias multivalentes.

La evidencia sintetizada no solo confirma el papel central de la proteína F en conformación prefusión como principal diana antigénica, sino que muestra una progresión coherente desde la caracterización estructural del virus hasta la validación clínica inicial de múltiples plataformas vacunales. Esta integración entre evidencia estructural, inmunológica y traslacional representa uno de los principales aportes de esta revisión, al permitir comprender el desarrollo vacunal frente al hMPV como un proceso continuo y no como un conjunto de aproximaciones aisladas.

Limitaciones de la revisión

Esta revisión presenta algunas limitaciones que deben considerarse en la interpretación de los hallazgos. En primer lugar, no se contó con un protocolo previamente registrado, lo que puede afectar la reproducibilidad del proceso de selección y síntesis de la evidencia. En segundo lugar, aunque se utilizaron múltiples fuentes de información y estrategias de búsqueda complementarias, es posible que algunos estudios relevantes no hayan sido identificados, especialmente aquellos no indexados en las bases de datos consultadas.

La heterogeneidad de los diseños experimentales, modelos preclínicos y desenlaces evaluados limita la comparabilidad directa entre estudios y la posibilidad de establecer conclusiones generalizables sobre la superioridad de las diferentes plataformas vacunales.

No se realizó evaluación formal del riesgo de sesgo debido a la naturaleza exploratoria y heterogénea de los estudios incluidos.

Conclusiones

Esta revisión de alcance permitió mapear las principales plataformas vacunales, mecanismos inmunológicos y evidencias preclínicas y clínicas relacionadas con el desarrollo de vacunas contra hMPV. La evidencia disponible identifica a la proteína F en conformación prefusión como el principal eje antigénico del diseño vacunal y muestra avances en plataformas víricas

atenuadas, vectores recombinantes, VLPs, subunidades estructurales y ARNm. No obstante, la ausencia de correlatos inmunológicos de protección, la limitada evidencia clínica en poblaciones vulnerables y la falta de estudios de eficacia impiden establecer superioridad entre plataformas. Se requieren estudios clínicos controlados que evalúen eficacia, durabilidad, seguridad e inmunidad de mucosa, especialmente en lactantes, adultos mayores e inmunocomprometidos.

Referencias bibliográficas

- van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RAM, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med*. 2001; 7(6): 719-24. doi: 10.1038/89098
- Afonso CL, Amarasinghe GK, Bányai K, Bào Y, Basler CF, Bavari S, et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2016. *Arch Virol*. 2016; 161(8): 2351-60. doi: 10.1007/s00705-016-2880-1
- van den Hoogen BG, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Analysis of the genomic sequence of a human metapneumovirus. *Virology*. 2002; 295(1): 119-32. doi: 10.1006/viro.2001.1355
- van den Bergh A, Bailly B, Guillon P, von Itzstein M, Durr L. Novel insights into the host cell glycan binding profile of human metapneumovirus. *J Virol*. 2024; 98(6): e0164123. doi: 10.1128/jvi.01641-23
- Soto JA, Gálvez NMS, Benavente FM, Pizarro-Ortega MS, Lay MK, Riedel C, et al. Human metapneumovirus: mechanisms and molecular targets used by the virus to avoid the immune system. *Front Immunol*. 2018; 9: 2466. doi: 10.3389/fimmu.2018.02466
- Schuster JE, Williams JV. Human metapneumovirus. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, editors. *Feigin and Cherry Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025. p. 1882-1889.e7. doi: 10.1016/B978-0-323-82763-8.00196-5
- Uddin S, Thomas M. Human metapneumovirus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Nov 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560910/>
- Tushar MI, Islam S, Nishuty NL, Islam S, Islam S, Islam R. The pathogenicity and potential risk evaluation of human metapneumovirus (hMPV) for global public health. *Discov Public Health*. 2025; 22: 514. doi: 10.1186/s12982-025-00914-x
- Meher MM, Afrin M. Global surge of human metapneumovirus (hMPV) and its interactions with microbiome to disease severity. *J Infect Public Health*. 2026; 19(1): 103024. doi: 10.1016/j.jiph.2025.103024
- Velayutham TS, Ivanciuc T, Garofalo RP, Casola A. Role of human metapneumovirus glycoprotein G in modulation of immune responses. *Front Immunol*. 2022; 13: 962925. doi: 10.3389/fimmu.2022.962925
- Talaat KR, Karron RA, Thumar B, McMahon BA, Schmidt AC, Collins PL, et al. Experimental infection of adults with recombinant wild-type human metapneumovirus. *J Infect Dis*. 2013; 208(10): 1669-78. doi: 10.1093/infdis/jit356
- Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Criddle MM, Bear JM, Walsh EE. Humoral immunity to human metapneumovirus infection in adults. *Vaccine*. 2010; 28(6): 1477-80. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.11.074
- Xiao X, Fridman A, Zhang L, Pristatsky P, Durr E, Minner M, et al. Profiling of hMPV F-specific antibodies isolated from human memory B cells. *Nat Commun*. 2022; 13(1): 2546. doi: 10.1038/s41467-022-30205-x
- Rush SA, Brar G, Hsieh CL, Chautard E, Rainho-Tomko JN, Slade CD, et al. Characterization of prefusion-F-specific antibodies elicited by natural infection with human metapneumovirus. *Cell Rep*. 2022; 40(12): 111399. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111399
- Banerjee A, Huang J, Rush SA, Murray J, Gingerich AD, Royer F, et al. Structural basis for ultrapotent antibody-mediated neutralization of human metapneumovirus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022; 119(25): e2203326119. doi: 10.1073/pnas.2203326119
- Xiao X, Wen Z, Chen Q, Shipman JM, Kostas J, Reid JC, et al. Structural characterization of M8C10, a neutralizing antibody targeting a highly conserved prefusion-specific epitope on the metapneumovirus fusion trimerization interface. *J Virol*. 2023; 97(12): e01052-23. doi: 10.1128/jvi.01052-23
- Cseke G, Wright DW, Tollefson SJ, Johnson JE, Crowe JE, Williams JV. Human metapneumovirus fusion protein vaccines that are immunogenic and protective in cotton rats. *J Virol*. 2007; 81(2): 698-707. doi: 10.1128/jvi.00844-06
- Huang J, Diaz D, Mousa JJ. Antibody recognition of the pneumovirus fusion protein trimer interface. *PLoS Pathog*. 2020; 16(10): e1008942. doi: 10.1371/journal.ppat.1008942
- Wen X, Mousa JJ, Bates JT, Lamb RA, Crowe JE Jr, Jardetzky TS. Structural basis for antibody cross-neutralization of respiratory syncytial virus and human metapneumovirus. *Nat Microbiol*. 2017; 2: 16272. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.272
- Wen X, Krause JC, Leser GP, Cox RG, Lamb RA, Williams JV, et al. Structure of the human metapneumovirus fusion protein with neutralizing antibody identifies a pneumovirus antigenic site. *Nat Struct Mol Biol*. 2012; 19(4): 461-3. doi: 10.1038/nsmb.2250
- Mousa JJ, Binshtein E, Human S, Fong RH, Alvarado G, Doranz BJ, et al. Human antibody recognition of antigenic site IV on pneumovirus fusion proteins. *PLoS Pathog*. 2018; 14(2): e1006837. doi: 10.1371/journal.ppat.1006837
- Bar-Peled Y, Diaz D, Pena-Briseno A, Murray J, Huang J, Tripp RA, et al. A potent neutralizing site III-specific human antibody neutralizes human metapneumovirus in vivo. *J Virol*. 2019; 93(19): e00342-19. doi: 10.1128/JVI.00342-19
- Yim KC, Cragin RP, Boukhvalova MS, Blanco JCG, Hamlin M-È, Boivin G, et al. Human metapneumovirus: enhanced pulmonary disease in cotton rats immunized with formalin-inactivated virus vaccine and challenged. *Vaccine*. 2007; 25(27): 5034-40. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.02.070
- Russell CJ, Jones BG, Sealy RE, Surman SL, Mason JN, Hayden RT, et al. A Sendai virus recombinant vaccine expressing a gene for truncated human metapneumovirus (hMPV) fusion protein protects cotton rats from hMPV challenge. *Virology*. 2017; 509: 60-6. doi: 10.1016/j.viro.2017.05.021
- Liu P, Shu Z, Qin X, Dou Y, Zhao Y, Zhao X. A live attenuated human metapneumovirus vaccine strain provides complete protection against homologous viral infection and cross-protection against heterologous viral infection in BALB/c mice. *Clin Vaccine Immunol*. 2013; 20(8): 1246-54. doi: 10.1128/CI.00145-13

26. Zhang Y, Wei Y, Zhang X, Cai H, Niewiesk S, Li J. Rational design of human metapneumovirus live attenuated vaccine candidates by inhibiting viral mRNA cap methyltransferase. *J Virol.* 2014; 88(19): 11411-29. doi: 10.1128/jvi.00876-14
27. Wei Y, Zhang Y, Cai H, Mirza AM, Iorio RM, Peebles ME, et al. Roles of the putative integrin-binding motif of the human metapneumovirus fusion (F) protein in cell-cell fusion, viral infectivity, and pathogenesis. *J Virol.* 2014; 88(8): 4338-52. doi: 10.1128/jvi.03491-13
28. Biacchesi S, Skiadopoulos MH, Yang L, Lamirande EW, Tran KC, Murphy BR, et al. Recombinant human metapneumovirus lacking the small hydrophobic SH and/or attachment G glycoprotein: deletion of G yields a promising vaccine candidate. *J Virol.* 2004; 78(23): 12877-87. doi: 10.1128/jvi.78.23.12877-12887.2004
29. Tang RS, Schickli JH, MacPhail M, Fernandes F, Bicha L, Spaete J, et al. Effects of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus antigen insertion in two 3' proximal genome positions of bovine/human parainfluenza virus type 3 on virus replication and immunogenicity. *J Virol.* 2003; 77(20): 10819-28. doi: 10.1128/jvi.77.20.10819-10828.2003
30. Ogocznyk-Makowska D, Brun P, Vacher C, Chupin C, Droillard C, Carboneau J, et al. Mucosal bivalent live attenuated vaccine protects against human metapneumovirus and respiratory syncytial virus in mice. *npj Vaccines.* 2024; 9(1): 111. doi: 10.1038/s41541-024-00899-9. Erratum in: *npj Vaccines.* 2024; 9(1): 125. doi: 10.1038/s41541-024-00917-w
31. Tang RS, Mahmood K, MacPhail M, Guzzetta JM, Haller AA, Liu H, et al. A host-range restricted parainfluenza virus type 3 (PIV3) expressing the human metapneumovirus (hMPV) fusion protein elicits protective immunity in African green monkeys. *Vaccine.* 2005; 23(14): 1657-67. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.10.009
32. Bates JT, Pickens JA, Schuster JE, Johnson M, Tollefson SJ, Williams JV, et al. Immunogenicity and efficacy of alphavirus-derived replicon vaccines for respiratory syncytial virus and human metapneumovirus in nonhuman primates. *Vaccine.* 2016; 34(7): 950-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.12.045
33. Soto JA, Gálvez NMS, Rivera CA, Palavecino CE, Céspedes PF, Rey-Jurado E, et al. Recombinant BCG vaccines reduce pneumovirus-caused airway pathology by inducing protective humoral immunity. *Front Immunol.* 2018; 9: 2875. doi: 10.3389/fimmu.2018.02875
34. Chupin C, Brun P, Ray M, Mialon C, Reitano M, Traversier A, et al. Metavac-RVS mucosal bivalent vaccine candidate protects cotton rats against pneumoviruses and is produced using serum-free cell culture in bioreactor. *npj Vaccines.* 2025; 10(1): 202. doi: 10.1038/s41541-025-01231-9
35. Huang J, Chopra P, Liu L, Nagy T, Murray J, Tripp RA, et al. Structure, immunogenicity, and conformation-dependent receptor binding of the postfusion human metapneumovirus F protein. *J Virol.* 2021; 95(18): e00593-21. doi: 10.1128/JVI.00593-21
36. Bakkers MJG, Ritschel T, Tiemessen M, Dijkman J, Zuffianò AA, Yu X, et al. Efficacious human metapneumovirus vaccine based on AI-guided engineering of a closed prefusion trimer. *Nat Commun.* 2024; 15(1): 6270. doi: 10.1038/s41467-024-50659-5
37. Lee YZ, Han J, Zhang YN, Ward G, Braz Gomes K, Auclair S, et al. Rational design of uncleaved prefusion-closed trimer vaccines for human respiratory syncytial virus and metapneumovirus. *Nat Commun.* 2024; 15(1): 7424. doi: 10.1038/s41467-024-54287-x
38. Young A, Kolekar S, Mendoza CA, Jaberolansar N, Modhiran N, Webb T, et al. A second-generation molecular clamp stabilised bivalent candidate vaccine for protection against diseases caused by respiratory syncytial virus and human metapneumovirus. *PLOS Pathog.* 2025; 21(7 July). doi: 10.1371/journal.ppat.1013312
39. Hastings AK, Gilchuk P, Joyce S, Williams JV. Novel HLA-A2-restricted human metapneumovirus epitopes reduce viral titers in mice and are recognized by human T cells. *Vaccine.* 2016; 34(24): 2663-70. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.04.034
40. Huang J, Miller RJ, Mousa JJ. A pan-pneumovirus vaccine based on immunodominant epitopes of the fusion protein. *Front Immunol.* 2022; 13: 941865. doi: 10.3389/fimmu.2022.941865
41. Wen X, Suryadevara N, Kose N, Liu J, Zhan X, Handal LS, et al. Potent cross-neutralization of respiratory syncytial virus and human metapneumovirus through a structurally conserved antibody recognition mode. *Cell Host Microbe.* 2023; 31(8): 1288-1300.e6. doi: 10.1016/j.chom.2023.07.002
42. Cabán M, Rodarte JV, Bibby M, Gray MD, Taylor JJ, Pancera M, et al. Cross-protective antibodies against common endemic respiratory viruses. *Nat Commun.* 2023; 14(1): 1317. doi: 10.1038/s41467-023-36459-3
43. Abu-Shmais AA, Guo L, Khalil AM, Leonard SE, Miller RJ, Janke AK, et al. A potentially neutralizing and protective human antibody targeting antigenic site V on RSV and hMPV fusion glycoprotein. *Cell Rep Med.* 2026; 7: 102564. doi: 10.1016/j.xcrm.2025.102564
44. Phung E, Chang LA, Mukhamedova M, Yang L, Nair D, Rush SA, et al. Elicitation of pneumovirus-specific B cell responses by a prefusion-stabilized respiratory syncytial virus F subunit vaccine. *Sci Transl Med.* 2022; 14(650): eabo5032. doi: 10.1126/scitranslmed.abo5032
45. de Swart RL, van den Hoogen BG, Kuiken T, Herfst S, van Amerongen G, Yüksel S, et al. Immunization of macaques with formalin-inactivated human metapneumovirus induces hypersensitivity to hMPV infection. *Vaccine.* 2007; 25(51): 8518-28. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.10.022
46. Chongyu T, Guanglin L, Fang S, Zhuoya D, Hao Y, Cong L, et al. A chimeric influenza virus vaccine expressing fusion protein epitopes induces protection from human metapneumovirus challenge in mice. *Front Microbiol.* 2022; 13: 1012873. doi: 10.3389/fmicb.2022.1012873
47. Wen RG, Erickson JJ, Hastings AK, Becker JC, Johnson M, Craven RE, et al. Human metapneumovirus virus-like particles induce protective B and T cell responses in a mouse model. *J Virol.* 2014; 88(11): 6368-79. doi: 10.1128/jvi.00332-14
48. Ma F, Chen A, Yao L, Gao H, Zhang Q, Hou W, et al. Immunogenicity and protective efficacy of human metapneumovirus virus-like particles produced by a recombinant baculovirus in mice. *Virus Res.* 2023; 336: 199215. doi: 10.1016/j.virusres.2023.199215
49. Trinité B, Durr E, Pons-Grifols A, O'Donnell G, Aguilar-Gurrieri C, Rodriguez S, et al. VLPs generated by the fusion of RSV-F or hMPV-F glycoprotein to HIV-Gag show improved immunogenicity and neutralizing response in mice. *Vaccine.* 2024; 42(15): 3474-85. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.04.048
50. Lévy C, Aerts L, Hamelin M-È, Granier C, Szécsi J, Lavillette D, et al. Virus-like particle vaccine induces cross-protection against human metapneumovirus infections in mice. *Vaccine.* 2013; 31(25): 2778-85. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.04.021
51. Wen SC, Schuster JE, Gilchuk P, Boyd KL, Joyce S, Williams JV. Lung CD8⁺ T cell impairment occurs during human metapneumovirus infection despite virus-like particle induction of functional CD8⁺ T cells. *J Virol.* 2015; 89(17): 8713-26. doi: 10.1128/JVI.00670-15
52. Karron RA, Mateo JS, Wanionek K, Collins PL, Buchholz UJ. Evaluation of a live attenuated human metapneumovirus vaccine in adults and children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018; 7(1): 86-9. doi: 10.1093/jpids/pix006
53. Shapiro C, Sánchez-Crespo N, Ciarlet M, Hourgnettes N, Wen J, Rida W, et al. A randomized phase 1 clinical trial of a respiratory syncytial virus and human metapneumovirus combination protein-based virus-like particle vaccine in adults 60-75 years

- of age. Open Forum Infect Dis. 2025; 12(4): ofaf160. doi: 10.1093/ofid/ofaf160
54. August A, Shaw CA, Lee H, Knightly C, Kalidindi S, Chu L, et al. Safety and immunogenicity of an mRNA-based human metapneumovirus and parainfluenza virus type 3 combined vaccine in healthy adults. Open Forum Infect Dis. 2022; 9(7): ofac206. doi: 10.1093/ofid/ofac206
55. Schnyder Ghamloush S, Essink B, Hu B, Kalidindi S, Morsy L, Egwuenu-Dumbuya C, et al. Safety and immunogenicity of an mRNA-based hMPV/PIV3 combination vaccine in seropositive children. Pediatrics. 2024; 153(6): e2023064748. doi: 10.1542/peds.2023-064748