



Artículo Valorado Críticamente

Una vacuna contra citomegalovirus podría disminuir la incidencia de infección materna en mujeres seronegativas en edad fértil

Gloria Orejón de Luna. Centro de Salud General Ricardos. Madrid. (España).
Correo electrónico: gloriaglo04@hotmail.com

Términos clave en inglés: cytomegalovirus vaccines; cytomegalovirus infection

Términos clave en español: vacunas contra citomegalovirus; infecciones por citomegalovirus

Fecha de recepción: 30 de abril de 2009
Fecha de aceptación: 5 de mayo de 2009

Fecha de publicación en Internet: 1 de junio de 2009

Evid Pediatr. 2009; 5: 42 doi: vol5/2009_numero_2/2009_vol5_numero2.10.htm

Cómo citar este artículo

Orejón de Luna G. Una vacuna contra citomegalovirus podría disminuir la incidencia de infección materna en mujeres seronegativas en edad fértil. Evid Pediatr 2009; 5:42

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC en <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol5/2009_numero_2/2009_vol5_numero2.10.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-09. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

Una vacuna contra citomegalovirus podría disminuir la incidencia de infección materna en mujeres seronegativas en edad fértil

Gloria Orejón de Luna. Centro de Salud General Ricardos. Madrid. (España).

Correo electrónico: gloriaglo04@hotmail.com

Referencia bibliográfica: Pass RF, Zhang CH, Evans A, Simpson T, Andrews W, Huang M et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1191-9.

RESUMEN

Conclusiones de los autores del estudio: la vacuna con glicoproteína contra el citomegalovirus (CMV) puede disminuir la incidencia de casos de infección materna por CMV.

Comentario de los revisores: Implicación para la práctica: la vacuna con glicoproteína contra el CMV podría ser eficaz contra la infección por CMV en mujeres seronegativas.

Implicación para la investigación: se necesitan más estudios para confirmar la eficacia y seguridad de la citada vacuna, para poder incluirla en la inmunización de las mujeres antes de su primer embarazo.

Palabras clave: vacunas contra citomegalovirus; infecciones por citomegalovirus

A vaccine against cytomegalovirus infection could decrease the incidence of maternal infection in seronegative women of childbearing age

ABSTRACT

Authors' conclusions: cytomegalovirus (CMV) glycoprotein B vaccine has the potential to decrease incident cases of maternal CMV infection.

Reviewers' commentary: Implications for practice: CMV glycoprotein B vaccine seems to be an efficacious vaccine against CMV infection in CMV seronegative women.

Implication for investigation: more studies are needed to confirm the efficacy and safety of the cytomegalovirus vaccines in order to include it in immunization of women, before the first pregnancy.

Keywords: cytomegalovirus vaccines; cytomegalovirus infection

Resumen estructurado:

Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de una vacuna con glicoproteína B contra citomegalovirus (CMV), en una población de mujeres en edad fértil.

Diseño: ensayo clínico controlado, doble ciego (fase 2), desarrollado entre agosto de 1999 y abril de 2006.

Emplazamiento: hospitalario (Universidad de Alabama en Birmingham y Colegio de Ciencias de la Salud y Comunidad de la Universidad de Alabama en Tuscaloosa).

Población de estudio: se seleccionaron 464 mujeres de 14 a 40 años, que acababan de tener un hijo, que fueron seronegativas para CMV durante el primer año después del parto, y que no estuvieran dando lactancia natural. Fueron asignadas aleatoriamente a dos grupos. Posteriormente, por no cumplir los criterios de inclusión, se excluyeron nueve mujeres del grupo de intervención y 14 del grupo control, quedando 225 mujeres en el primer grupo y 216 en el segundo. El periodo de seguimiento fue de 42 meses.

Intervención: las participantes en el estudio recibieron a los 0, 1 y 6 meses, una dosis de la vacuna de glicoproteína B con MF59 adyuvante contra CMV o de placebo (cloruro sódico al 0,9%), por vía intramuscular en el deltoides izquierdo.

Medición del resultado: la variable principal fue el tiempo

transcurrido hasta la detección de infección por CMV. Tras cada dosis, cada tres meses se realizó determinación de anticuerpos IgG frente a las proteínas de CMV, excepto glicoproteína B. Si se detectó infección, ésta se confirmó con cultivo de virus en sangre, orina, saliva y flujo vaginal y determinación de reacción en cadena de polimerasa (PCR), valorando el tiempo real de la PCR. Se consideró como positivo un resultado de 50 o más equivalentes de genoma por mililitro de cultivo. Si todo fue negativo, la infección se terminó valorando por inmunotransferencia. La variable principal se estimó por el método Kaplan-Meier. Otras variables fueron: eficacia vacunal, calculada en tasa de infección por 100 personas y año y la reactogenicidad de la vacuna y aparición de efectos adversos, que fueron valorados recogiendo los datos de un diario de síntomas que se les dio a las mujeres tras la administración de cada dosis. Además, en cada visita, se les preguntaba por efectos adversos no recogidos en el diario. Cada reacción o efecto adverso estaba graduado según su intensidad. También se valoraron los embarazos ocurridos durante el periodo de seguimiento, así como su desenlace.

Resultados principales: las mujeres del grupo de intervención permanecieron más tiempo libres de infección por CMV que las del grupo control ($p=0,02$). Se encontró infección por CMV en 18 participantes del grupo vacunal

(8%), frente a 31 del grupo placebo (14%). La tasa de infección por 100 personas/año fue de 3,3 en el grupo de intervención y de 6,6 en el grupo control, obteniendo una eficacia vacunal del 50% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 7-73). El número necesario de personas a tratar (NNT)* fue de 17. Hubo más reacciones locales y sistémicas (no graves) en el grupo de intervención. No hubo diferencias en cuanto a la aparición de efectos adversos. Una infección congénita ocurrió en un niño nacido de una madre del grupo vacunal y tres en el grupo placebo. Se produjo una infección congénita en una madre del grupo vacunal y tres en el grupo placebo.

Conclusión: la vacuna con glicoproteína contra el CMV puede disminuir la incidencia de casos de infección materna por CMV.

Conflicto de intereses: los autores tienen intereses en importantes patentes vacunales y la mayoría reconocen recibir honorarios, becas o ayudas por parte de la industria farmacéutica (Sanofi Pasteur, Novartis, GlaxoSmithKline, Bristol-Meyers Squibb, Pfizer)

Fuente de financiación: financiado por la Universidad de Alabama y por Sanofi Pasteur. Las vacunas para el estudio fueron proporcionadas por Sanofi Pasteur y el adyuvante MF59 por Novartis.

*calculado a partir de los datos del estudio

Comentario crítico:

Justificación: la infección congénita por CMV es una de las más importantes infecciones fetales virales, no solo por su frecuencia, sino por las importantes secuelas que produce: sordera neurosensorial, retraso mental, parálisis cerebral y afectación visual¹. Estas secuelas son más frecuentes si la infección se produjo durante el primer trimestre del embarazo². La inmunidad adquirida por la infección natural reduce en un 69% el riesgo de infección congénita¹, pero existe el riesgo de que esa primera infección se produzca durante algún embarazo. Por todo ello, es importante que la mujer esté inmunizada antes de que se inicie la gestación e incluso antes de llegar a la edad fértil. El estudio de vacunas contra el CMV comenzó hace 30 años, sin embargo aún no se ha obtenido una eficaz.

Validez o rigor científico: es un ensayo clínico, correctamente aleatorizado y enmascarado. Los grupos de estudio fueron similares desde el principio. La variable principal valorada tuvo una magnitud importante: las mujeres del grupo de intervención permanecen más tiempo libre de infección por CMV; pero la eficacia vacunal obtenida no fue muy alta y con un intervalo de confianza muy amplio. La muestra poblacional no fue todo lo grande que se hubiera deseado para un estudio de eficacia vacunal. Además un 20,8 % en el grupo de intervención y un 27,7% en el grupo control, no recibieron la pauta vacunal completa de tres dosis. Sin embargo esto no parece haber influido en los resultados de eficacia vacunal, ya que tras ajustar esta según las diferentes variables de confusión, incluido el número de dosis de vacuna administradas, ésta solo se afectó por el factor de intervención. El número de

pérdidas antes de completar el estudio fue elevado: 23% en el grupo de intervención y 25% en el grupo control, y aunque los motivos de abandono fueron similares en ambos grupos, esto sí que pudo afectar los resultados sobre la reactogenicidad y seguridad de la vacuna.

Importancia clínica: la vacuna evita la infección por CMV en 1 de cada 16 mujeres (NNT) no embarazadas, en edad fértil y previamente seronegativas a CMV, siendo la eficacia vacunal del 50% (IC 95%: 7-73). Resultados similares se ha obtenido en otros ensayos clínicos realizados en fase 1^{3,4}. Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo de intervención y aunque estos no fueron importantes, el hecho de que en un futuro se pueda incluir esta vacuna dentro de la vacunación sistemática en la infancia, obliga a que se tenga una seguridad vacunal elevada y comprobada, más aún cuando se está utilizando un coadyuvante nuevo⁵. Otro de los datos importantes que en este estudio queda sin determinar es la duración de la inmunidad adquirida por la vacuna.

Aplicabilidad en la práctica clínica: obtener una vacuna contra el CMV eficaz y segura, que se pueda incluir dentro del calendario sistemático en la infancia, para tener una adecuada inmunidad en las mujeres antes de su primer embarazo, sería un importante avance en la salud pública mundial, más aún teniendo en cuenta que la primera infección por CMV suele ser asintomática y que no existen otras opciones terapéuticas para luchar contra dicha infección. La vacuna estudiada podría ser eficaz para evitar la infección materna y consecuentemente la infección congénita por CMV. Sin embargo, ante las limitaciones del estudio expuestas anteriormente y el hecho de que el ensayo esté en fase 2, la principal recomendación que se puede hacer es que se necesitan más estudios para poder confirmar la eficacia y seguridad de dicha vacuna.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

Bibliografía:

- 1.- Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity an prevention of congenital cytomegalovirus infection. JAMA. 2003;289:1008-11.
- 2.- Foulon I, Naessens A, Foulon W, Castells A, Gordts F. Hearin loss in Children with congenital cytomegalovirus infection in relation to the maternal trimester in wich the maternal primary infection occurred. Pediatrics. 2008;122:e1123-7.
- 3.- Pass RF, Duliege AM, Boppana S, Sekulovich R, Percell S, Britt W et al. A subunit cytomegalovirus vaccine based on recombinant envelope glycoprotein B and a new adjuvant. J Infect Dis. 1999;180:970-5.
- 4.- Mitchell DK, HOlems SJ, Burke RL, Duliege AM, Adler SP. Immunogenicity of a recombinant human cytomegalovirus gB vaccine in seronegative toddlers. Pediatr Infect Dis J. 2002; 21:133-8.
- 5.- Dekker CL, Harbin AM. On step closer to a CMV vaccine. N Engl J. Med. 2009;260:1250-2.