

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Vacunar a la embarazada puede prevenir la bronquiolitis por virus respiratorio sincitial en el lactante

Ochoa Sangrador C¹, Rodríguez-Salinas Pérez E²

¹Pediatra. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. España.

²Pediatra. Colmenar Viejo. Madrid. España.

Correspondencia: Carlos Ochoa Sangrador: cochoas2@gmail.com

Palabras clave en español: inmunización; vacunas; virus respiratorio sincitial.

Palabras clave en inglés: immunization; vaccine; respiratory syncytial virus.

Fecha de recepción: 20 de septiembre de 2023 • **Fecha de aceptación:** 17 de octubre de 2023

Fecha de publicación del artículo: 25 de octubre de 2023

Evid Pediatr. 2023;19:40.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ochoa Sangrador C, Rodríguez-Salinas Pérez E. Vacunar a la embarazada puede prevenir la bronquiolitis por virus respiratorio sincitial en el lactante. Evid Pediatr. 2023;19:40.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2023;19:40>.

©2005-23 • ISSN: 1885-7388

Vacunar a la embarazada puede prevenir la bronquiolitis por virus respiratorio sincitial en el lactante

Ochoa Sangrador C¹, Rodríguez-Salinas Pérez E²

¹Pediatra. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. España.

²Pediatra. Colmenar Viejo. Madrid. España.

Correspondencia: Carlos Ochoa Sangrador: cochoas2@gmail.com

Artículo original: Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, *et al.* Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med.* 2023;388:1451-64

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la vacuna de proteína F prefusión contra el virus respiratorio sincitial, administrada a embarazadas en el último trimestre de embarazo, previene infecciones respiratorias graves por dicho virus en sus lactantes, sin efectos adversos de importancia.

Comentario de los revisores: la vacuna parece eficaz y segura, aunque las estimaciones de eficacia son imprecisas. Constituye una opción preventiva alternativa a la administración de nirsevimab en el recién nacido, con expectativas de impacto equiparables.

Palabras clave: inmunización; vacunas; virus respiratorio sincitial.

Vaccinating pregnant women can prevent respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants

Authors' conclusions: prefusion F protein vaccine against respiratory syncytial virus administered to pregnant women in the last trimester of pregnancy prevents this virus severe respiratory infections in their infants, without important adverse effects.

Reviewers' commentary: the vaccine appears effective and safe, although its efficacy estimates are imprecise. It constitutes an alternative preventive option to the administration of nirsevimab in the newborn, with comparable impact expectations.

Key words: immunization; vaccine; respiratory syncytial virus.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de la vacunación a embarazadas con proteína F prefusión de virus respiratorio sincitial (VRS) para prevenir infecciones respiratorias de vías bajas (IRVB) por dicho virus en sus hijos.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado y secuencial.

Emplazamiento: centros sanitarios y de investigación de 18 países de ambos hemisferios terrestres, para cubrir un total de 4 temporadas epidémicas de infección por VRS.

Población de estudio: mujeres en su tercer trimestre de embarazo no complicado y sus correspondientes hijos nacidos, seguidos hasta un máximo de 2 años de edad.

Intervención: las gestantes fueron aleatorizadas a recibir 120 µg de proteína prefusión del VRS (pre-F) intramuscular (grupo intervención [GI]) o placebo (grupo control [GC]).

Medición del resultado: las medidas de eficacia principales fueron: incidencia de IRVB que requieren atención médica (IRVB-AM) por VRS e IRVB-AM por VRS graves (al menos 2 criterios de los siguientes: taquipnea, saturación de oxígeno <93%, cuidados intensivos >4 horas, ventilación invasiva o no invasiva, afectación del nivel de conciencia) y de IRVB-AM por VRS a los 90, 120, 150 y 180 días del nacimiento. Otros objetivos secundarios se evaluaron hasta los 360 días (2 años en los captados en el primer año del estudio). Realizaron llamadas mensuales hasta los 6 meses para detectar infecciones respiratorias y recogieron muestras para detección genética de VRS en toda infección respiratoria. Se calculó la eficacia como:

$(I-RR) \times 100$, siendo RR el riesgo relativo para cada objetivo, basado en la incidencia de casos en el GI respecto a la del GC. El intervalo de confianza (IC), en la evaluación a los 90 días, fue de 99,5% y en las posteriores de 97,58%. Para descartar la hipótesis nula se exigió un límite inferior del IC superior al 20%, en los objetivos principales.

La seguridad se valoró con la aparición diferencial de efectos secundarios en madres y lactantes. Los efectos menores se registraron hasta una semana tras la vacuna en las madres y un mes de edad en sus hijos. Para los efectos graves se amplió el periodo de seguimiento hasta 6 meses en las madres y un año en los hijos. Cuando el IC del 95% de la diferencia del riesgo de efectos indeseados entre GI y GC incluyó 0 se consideraron ambos iguales respecto a estos efectos.

Resultados principales: entre junio de 2020 y octubre de 2022, se aleatorizaron un total de 7392 madres, de las que 2840 del GI y 2843 del GC habían terminado el ensayo en el momento de este análisis, encontrándose en seguimiento 667 y 666, respectivamente. Se incluyeron en el estudio 7128 lactantes, de los que 2830 en el GI y 2824 en el GC completaron los 6 meses de seguimiento y 1631 lactantes del GI y 1616 del GC un año de seguimiento. Los grupos del ensayo fueron similares respecto a características demográficas y clínicas.

A los 90 días de vida, la eficacia vacunal para IRVB por VRS graves fue 81,8% (IC 99,5%: 40,6 a 96,3) y para IRVB-AM por VRS 57,1% (IC 99,5%: 14,7 a 79,8). A los 180 días de vida, fueron de 69,4% (IC 97,58%: 44,3 a 84,1) y de 51,3% (IC 97,58%: 29,4 a 66,8), respectivamente. A los 360 días la eficacia para IRVB-AM bajó a un 41% (IC 99,17%: 16,2 a 58,9). Los IC superan, por tanto, el límite previsto del 20% salvo para "casos atendidos" a los 90 días. La eficacia para evitar un ingreso por estas infecciones a los 90, 150 y 180 días fueron: 67,7% (IC 99,17%: 15,9 a 89,5), 56,4% (IC 99,17%: 5,2 a 81,5) y 56,8% (IC 99,17%: 10,1 a 80,7).

En cuanto a la seguridad vacunal, la reactogenicidad local y sistémica fue superior en el GI que en GC: dolor local 41% vs. 10%; mialgias 27% vs. 17% y cefalea 31% vs. 28%. Los efectos adversos referidos por las madres al mes de la inyección fueron similares: 13,8% vs. 13,1%. Se registraron 0,3% vs. 0,2% muertes fetales y 0,8% vs. 0,6% partos prematuros. El porcentaje de lactantes, con cualquier efecto secundario, al cabo de un mes de vida, fue de 37,1% en el GI y de 34,5% en el GC, sin diferencias significativas entre grupos en cuanto a los considerados importantes. Los porcentajes de muertes infantiles a los 2 años fueron 0,1% y 0,3%.

Conclusión: la vacuna de proteína VRS pre-F, administrada al final del embarazo, previene las formas graves de bronquiolitis en los lactantes, sin producir efectos secundarios de importancia.

Conflicto de intereses: la mayoría de los autores son empleados o tienen contratos de investigación con Pfizer.

Fuente de financiación: laboratorio productor de la vacuna (Pfizer).

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: el VRS es el principal causante de infecciones de vías respiratorias bajas en los primeros 6 meses de vida, originando una gran carga asistencial¹. Resultan de especial gravedad los que tienen lugar en los primeros 3 meses de vida, a pesar de que podría esperarse cierta protección por los anticuerpos adquiridos por vía transplacentaria de la madre. La estrategia de vacunar a la madre se ha probado eficaz para prevenir otras infecciones, como la tosferina o la gripe. Resultados preliminares de estudios previos sugieren que una nueva vacuna basada en la proteína Pre-F del VRS es eficaz y segura en 406 gestantes, para prevenir enfermedad en sus hijos², y en mayores de 60 años³. Este estudio aporta datos de una amplia serie de gestantes y sus hijos.

Validez o rigor científico: es un ensayo clínico bien diseñado y ejecutado, con una adecuada definición de la población, intervención y medidas de resultados y procedimientos de aleatorización y enmascaramiento correctos. La mayor frecuencia de dolor local en el punto de inyección en el GI podría haber llevado a la madre a suponer qué intervención había recibido, rompiendo el ciego, aunque es improbable que haya influido en la valoración del resultado. Los grupos fueron comparables en sus características clínico-epidemiológicas. En el momento del análisis el 79% de los lactantes habían completado los 6 meses de seguimiento, con solo un 4% de abandonos en ese periodo. Existía una regla de finalización del estudio en función de un umbral de número de eventos observados. Las estimaciones de eficacia se han realizado con un nivel de confianza superior al 95%, estableciendo umbrales de eficacia clínicamente relevante de al menos un 20%. Los autores realizaron un análisis de sensibilidad con imputaciones de casos en los que no se disponía de una determinación válida de infección por VRS; no detallan el porcentaje de casos afectados, pero las nuevas estimaciones no modificaban los resultados.

Importancia clínica: la vacuna se asoció a una reducción del riesgo de IRVB por VRS grave a los 180 días del 69,4% (IC 97,58%: 44,3 a 84,1) y para IRVB-AM por VRS del 51,3% (IC 97,58%: 29,4 a 66,8). Esto implica que habría que poner 64 vacunas (número necesario a tratar [NNT] 64; IC 95%: 46 a 107)* para prevenir una IRVB por VRS grave y 44 vacunas para prevenir una IRVB-AM por VRS (NNT 44; IC 95%: 32 a 74)*. El resultado parece importante, considerando el bajo riesgo

* Calculado por los autores del comentario con Calcpepedev⁶.

basal de IRVB grave (1,8%) y de IRVB-AM (3,4%). No obstante, no se presentan datos de los criterios de gravedad o del grado de afectación presentes en los casos identificados, que ayuden a interpretar el impacto clínico de la intervención; de hecho, sorprende que el riesgo basal de ingreso (1,3%) sea menor que el de infección grave. La disminución de eficacia frente a IRVB por VRS a los 360 días desde el nacimiento es concordante con un descenso de protección pasiva (41%; IC 99,17%: 16,2 a 58,9), pero la eficacia a los 180 días frente a IRVB-AM por cualquier causa no (2,5%; IC 99,17%: -17,9 a 19,4), ya que debería ser proporcional al porcentaje de casos por VRS. La relación riesgo-beneficio parece favorable. Los resultados son concordantes con un análisis preliminar y parcial de otro ensayo clínico previo². Desconocemos información sobre coste-efectividad de esta vacuna.

Aplicabilidad en la práctica clínica: los resultados de este estudio parecen aplicables a nuestro medio, aunque solo el 3,3% de los pacientes procedían de España (el 70% de los casos procedían de Estados Unidos, Sudáfrica y Argentina). No obstante, las estimaciones de eficacia son imprecisas para IRVB grave y hospitalización (menos de 100 eventos). La vacuna ha sido ya autorizada por la European Medicines Agency, por lo que podría incluirse en calendarios vacunales. Constituiría una opción preventiva alternativa a la administración de nirsevimab en el recién nacido, que va a ser implementada en la mayoría de las Comunidades Autónomas en España, a pesar de que la evidencia sobre su eficacia y seguridad es todavía imprecisa⁴. La eficacia de nirsevimab para prevenir ingresos por IRVB a los 150 días (única medida comparable) es superior (76%; IC 95%: 49 a 89) pero sin diferencias significativas y con estimaciones de impacto equiparables⁵.

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

BIBLIOGRAFÍA:

1. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399:2047-64.
2. Simões EAF, Center KJ, Tita ATN, Swanson KA, Radley D, Houghton J, et al. Prefusion F protein-based respiratory syncytial virus immunization in pregnancy. *N Engl J Med*. 2022;386:1615-26.
3. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023;388:1465-77.
4. Ochoa Sangrador C, González de Dios J, Balaguer Santamaría A, Ortega Páez E, Pérez-Moneo B, Molina Arias M, et al. Nirsevimab y prevención de bronquiolitis en lactantes nacidos a término. *Evid Pediatr*. 2023;19:35.
5. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1533-1534.
6. Calcupedev. Herramienta de cálculo epidemiológico en pediatría. E. Ortega Páez. *Comité de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP. 2019 [en línea]* [consultado el 10/10/2023]. Disponible en www.aepap.org/calculadora-estudios-pbe/#/