

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

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

Artículos Valorados Críticamente

Nueva vacuna con coadyuvante frente al virus respiratorio sincitial en la gestante: eficaz pero dudosamente segura

Oltra Benavent M¹, Ochoa Sangrador C²

¹Sección de Patología Infecciosa Infantil. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España.

²Complejo Asistencial de Zamora. Zamora. España.

Correspondencia: Manuel Oltra Benavent: oltra.benavent@gmail.com

Palabras clave en español: bronquiolitis; gestante; vacuna; virus respiratorio sincitial.

Palabras clave en inglés: bronchiolitis; pregnant women; vaccine; respiratory syncytial virus.

Fecha de recepción: 7 de enero de 2025 • **Fecha de aceptación:** 13 de enero de 2025

Fecha de publicación del artículo: 29 de enero de 2025

Evid Pediatr. 2025;21:4.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Oltra Benavent M, Ochoa Sangrador C. Nueva vacuna con coadyuvante frente al virus respiratorio sincitial en la gestante: eficaz pero dudosamente segura. Evid Pediatr. 2025;21:4.

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=2025;21:4>.

©2005-25 • ISSN: 1885-7388

Nueva vacuna con coadyuvante frente al virus respiratorio sincitial en la gestante: eficaz pero dudosamente segura

Oltra Benavent M¹, Ochoa Sangrador C²

¹Sección de Patología Infecciosa Infantil. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España.

²Complejo Asistencial de Zamora. Zamora. España.

Correspondencia: Manuel Oltra Benavent: oltra.benavent@gmail.com

Artículo original: Dieussaert I, Hyung Kim J, Luik S, Seidl C, Pu W, Stegmann JU, et al. RSV Prefusion F Protein-Based Maternal Vaccine - Preterm Birth and Other Outcomes. *N Engl J Med.* 2024;390(11):1009-21.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: esta vacuna materna contra el virus respiratorio sincitial reduce el riesgo de enfermedad del tracto respiratorio inferior que requiere asistencia médica en los lactantes, pero aumenta el riesgo de parto prematuro.

Comentario de los revisores: una alerta de seguridad importante sobre mayor incidencia de prematuridad tras administración de esta vacuna activa la regla de finalización de este estudio y condiciona la magnitud de su eficacia en la reducción de riesgo para infección por virus respiratorio sincitial.

Palabras clave: bronquiolitis; gestante; vacuna; virus respiratorio sincitial.

New vaccine with adjuvant against respiratory syncytial virus for pregnant women: effective but doubtfully safe

Authors' conclusions: this maternal vaccine against respiratory syncytial virus reduces the risk of medically assessed lower respiratory tract disease among infants but increases the risk of preterm birth.

Reviewers' commentary: an important safety alert regarding a higher incidence of prematurity after administration of this vaccine triggers the termination rule for this study and conditions the magnitude of its efficacy in reducing the risk of respiratory syncytial virus infection.

Key words: bronchiolitis; pregnant women; vaccine; respiratory syncytial virus.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de una nueva vacuna basada en la proteína F prefusión del virus respiratorio sincitial (Pre-F-VRS) en gestantes para prevenir infecciones respiratorias de vías bajas (IRVB) por dicho virus en sus hijos.

Diseño: ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado y enmascarado.

Emplazamiento: centros sanitarios de 24 países de diferentes hemisferios y niveles de ingresos (incluido España).

Población de estudio: mujeres gestantes sanas de 18 a 49 años de edad con feto único entre las semanas 24 y 34 de gestación, sin malformaciones congénitas mayores. Se excluyeron mujeres con complicaciones médicas o antecedentes de dos o más muertes fetales o partos prematuros.

Intervención: las gestantes fueron aleatorizadas en una proporción de 2:1 a recibir 120 µg de Pre-F-VRS intramuscular (grupo intervención [GI]) o placebo (grupo control [GC]).

Medición del resultado: la medida principal de efecto fue cualquier IRVB por VRS que requiriera asistencia médica, IRVB graves (saturación de oxígeno <93% o tiraje o incapacidad

para alimentarse o afectación de nivel de conciencia) en los lactantes durante los primeros 6 meses de vida y efectos adversos en los primeros 12 meses de vida. La seguridad fue monitorizada por un comité independiente y por el equipo investigador. Se planificaron análisis provisionales, el primero tras el reclutamiento de 4600 gestantes.

Resultados principales: se reclutaron 5328 gestantes y sus hijos de las 10 000 previstas por interrupción del estudio tras observar en un análisis preliminar un aumento de partos prematuros asociado a la vacunación. Un total de 3426 lactantes del GI y 1711 del GC fueron seguidos hasta los 6 meses de edad. Presentaron alguna IRVB por VRS con asistencia médica 16 lactantes del GI y 24 del GC (eficacia vacunal: 65,5%; intervalo de credibilidad del 95% [ICr 95]: 37,5 a 82,0%). De ellos, 8 y 14 lactantes, respectivamente, tuvieron IRVB por VRS graves (eficacia vacunal: 69,0%; ICr 95: 33,0 a 87,6%). El parto fue prematuro en el 6,8% del GI (237 de 3494) y en el 4,9% del GC (riesgo relativo [RR]: 1,37; intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 1,08 a 1,74), con un 0,4% y 0,2%, respectivamente, de mortalidad neonatal (RR: 2,16; IC 95: 0,62 a 7,56). No se observó ninguna otra señal de seguridad.

Conclusión: esta vacuna materna contra el virus respiratorio sincitial reduce el riesgo de enfermedad del tracto respiratorio inferior que requiere asistencia médica en los lactantes, pero aumenta el riesgo de parto prematuro.

Conflicto de intereses: varios autores pertenecen a GSK.

Fuente de financiación: GSK.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: el desarrollo de vacunas para el VRS en gestantes es una prioridad de la OMS¹ desde 2017, dado que la transmisión pasiva de anticuerpos podría proteger a los lactantes menores de 6 meses por su mayor vulnerabilidad a la infección. Se han llevado a cabo varios ensayos clínicos con vacunas basadas en la proteína F (nanopartículas o prefusión)^{2,3}. El presente trabajo analiza la eficacia y efectos adversos de una vacuna pre-F-VRS.

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, si bien un 50% de participantes pertenecían a países de rentas bajas/medias. De los 10 000 participantes previstos se presentan resultados de solo 5328, ya que el estudio tuvo que aplicar la regla de finalización, al detectar el Comité Independiente de Monitorización de Datos y el equipo de seguridad del investigador una alerta por aumento significativo en el GI de partos prematuros y de muerte neonatal. Los autores realizaron análisis *post hoc* sin control de la multiplicidad de aquellas variables que

podieran influir en el aumento de prematuridad y muerte neonatal del GI. La diferencia en la muerte neonatal fue atribuida a la mayor incidencia de prematuridad en el GI, siendo sus causas las propias de la prematuridad. Se controló la posible asociación entre el mayor riesgo de prematuridad y otras variables analizadas: nivel socioeconómico, temporalidad, lote de vacuna, coinfección por COVID-19, edad gestacional en la vacunación o administración de vacunas adicionales.

Importancia clínica: se obtuvo una eficacia vacunal con reducción del riesgo del 65,5% para infección por VRS y del 69% para infección grave en los 6 primeros meses de vida, con un NNT para infección grave de 82 (IC 95: 47 a 406)*. Es decir, 12 casos menos por cada 1000 vacunas (IC 95: 2 a 21) administradas. La magnitud del efecto parece clínicamente importante, aunque se ve cuestionada por el mayor riesgo de prematuridad, con un número necesario para dañar (NND) de 56 (IC 95: 32 a 202; 18 de cada 1000 vacunadas)*. Los resultados, en cuanto a eficacia, son similares a ensayos clínicos previos, analizados en un metanálisis reciente⁴, que incluye este trabajo, en el que se estimó una reducción de hospitalización por VRS del 55% (IC 95: 40% a 76%) con una aceptable heterogeneidad ($I^2 = 23\%$). El efecto absoluto sería una reducción de 11 casos (4 a 15) por cada 1000 lactantes con madre vacunada (NNT: 90; IC 95: 66 a 250)*. En el análisis de la prematuridad como efecto adverso los resultados del metanálisis no son concluyentes, con un RR de 1,16 (IC 95: 0,99 a 1,36; $I^2 = 17\%$), que incluye el límite de no significación; en esta estimación ha podido contribuir el alto porcentaje de participantes de países con rentas bajas/moderadas del estudio analizado, que mostraban un mayor riesgo basal de prematuridad. Asimismo, habrá que valorar si el riesgo es el mismo con diferentes vacunas. Dado que la prevención de la hospitalización por VRS es un evento importante, pero no crítico, la magnitud del efecto podría no ser tan relevante ante la posibilidad de confirmarse la alerta de seguridad para la prematuridad. No hemos encontrado valoraciones de coste-beneficio, que incluyan esta información.

Aplicabilidad en la práctica clínica: al menos 3 vacunas frente a VRS han sido aprobadas por la FDA y la EMA. Una de ellas está disponible en España y está recomendada para su administración durante el embarazo y en mayores de 60 años. Como en cualquier vacuna de reciente aprobación por su eficacia probada en ensayos clínicos falta confirmar su impacto o efectividad en la vida real una vez se generaliza su administración. Sus resultados dependerán en gran parte de los porcentajes de cobertura vacunal y de la administración concomitante de nirsevimab, ya universalizada en España, hecho que podría minimizar la magnitud de su efecto. Asimismo, quedan pendientes los estudios de coste-efectividad. Los resultados de este trabajo, si bien apoyan la eficacia para prevención de VRS, alertan de un importante efecto adverso sin

* Datos calculados a partir de los resultados del estudio con Calcpepedev⁵.

encontrar una explicación plausible, no siendo asumible, con esta vacuna, la relación beneficio-riesgo. Habrá que esperar para ver qué repercusiones puede tener este hallazgo sobre las decisiones tanto de las autoridades como de los facultativos, para su indicación.

Conflicto de intereses de los autores del comentario:

no existen.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (2017). WHO preferred product characteristics for respiratory syncytial virus (RSV) vaccines. En: WHO [en línea] [consultado el 20/01/2025]. Disponible en <https://iris.who.int/handle/10665/258705>
2. Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Munoz FM, Trenholme AA, Simões EA, et al. Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy and effects in infants. *N Engl J Med.* 2020;383:426-39.
3. Kampmann B, Madhi SA, Munjal, 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(16):1451-64.
4. Phijffer EW, De Bruin O, Ahmadizar F, Bont LJ, Van der Maas NA, Sturkenboom MC, et al. Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy for improving infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;2;5(5):CD015134.
5. 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 20/01/2025]. Disponible en www.aepap.org/calculadora-estudios-pbe/#/