



SEIP

Sociedad Española de
Infectología Pediátrica

Abril 2023

Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias

Revisor

Alfredo Tagarro

Referencia del artículo

Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. N Engl J Med. 2023 Apr 5. doi: 10.1056/NEJMoa2216480. Epub ahead of print. PMID: 37018474.

Pregunta y tipo de estudio

¿Cuál es la efectividad de la vacuna Pfizer bivalente frente a la proteína pre-fusión del VRS, administrada en embarazadas, para prevenir la enfermedad por VRS en los lactantes?

Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.

Resumen

ANTECEDENTES

Se desconoce si la vacunación durante el embarazo podría reducir la carga de enfermedades de las vías respiratorias inferiores asociadas al virus respiratorio sincitial (VRS) en recién nacidos y lactantes.

MÉTODOS:

En este ensayo doble ciego de fase 3 realizado en 18 países, se asignó aleatoriamente, en una proporción de 1:1, a mujeres embarazadas de 24 a 36 semanas de gestación para recibir una única inyección intramuscular de 120 µg de una vacuna bivalente basada en la proteína prefusión F del VRS (RSVpreF) o placebo. Las dos variables principales de eficacia fueron la **enfermedad grave del tracto respiratorio asociada al VRS** y la **enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VRS en lactantes atendidos médicamente** en los 90, 120, 150 y 180 días posteriores al nacimiento. Se consideró que un límite inferior del intervalo de confianza para la eficacia de la vacuna (intervalo de confianza [IC] del 99,5% a los 90 días; IC del 97,58% en intervalos posteriores) superior al 20% cumplía el criterio de éxito para la eficacia de la vacuna con respecto a los criterios de valoración primarios.

RESULTADOS

En total, 3.682 madres recibieron vacuna y 3.676 recibieron placebo; se evaluaron 3.570 y 3.558 lactantes, respectivamente. Se produjeron **enfermedades graves de las vías respiratorias inferiores** precisando asistencia médica en los 90 días posteriores al nacimiento en 6 lactantes de mujeres del grupo de la vacuna y 33 lactantes de mujeres del grupo placebo (eficacia de la vacuna, 81,8%; IC del 99,5%, 40,6 a 96,3); en 19 casos y 62 casos, respectivamente, se produjeron **en los 180 días posteriores al nacimiento (eficacia de la vacuna, 69,4%; IC del 97,58%, 44,3 a 84,1)**. La enfermedad de las vías respiratorias inferiores asociada al VRS y atendida médicamente se produjo en los 90 días posteriores al nacimiento en 24 lactantes de mujeres del grupo de vacunación y en 56 lactantes de mujeres del grupo placebo (eficacia de la vacuna, 57,1%; IC del 99,5%, 14,7 a 79,8); estos resultados no cumplieron el criterio de éxito estadístico. No se detectaron problemas de seguridad en las madres participantes ni en los lactantes y niños pequeños de hasta 24 meses de edad. Las incidencias de acontecimientos adversos notificados en el plazo de 1 mes tras la inyección o en el plazo de 1 mes tras el nacimiento fueron similares en el grupo de la vacuna (13,8% de las mujeres y 37,1% de los lactantes) y en el grupo placebo (13,1% y 34,5%, respectivamente).

CONCLUSIONES

La vacuna VRS preF administrada durante el embarazo fue eficaz contra la enfermedad grave del tracto respiratorio inferior asociada al VRS en lactantes atendidos médicamente, y no se identificaron problemas de seguridad.

Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

Este esperado ensayo clínico aporta excelentes noticias, dado que muestra que hay otra nueva herramienta para la prevención de la enfermedad por VRS, además del anticuerpo monoclonal nirsevimab, cuyos resultados se presentaron hace pocos meses. La vacuna preF frente al VRS, que se administra en mujeres embarazadas, disminuye el riesgo de enfermedad grave (definida como $<93\%$ o polipnea grave o necesidad de soporte respiratorio) a los 90 y 180 días. Sin embargo, no se cumplió el objetivo de disminuir la enfermedad de las vías respiratorias inferiores asociada al VRS y atendida médicamente a los 90 días con un intervalo de confianza que no incluyera el 20%, como solicitan algunas agencias reguladoras. La protección 1 año después es de 33% frente a hospitalización (intervalo de confianza no significativo) y 41% frente a enfermedad atendida médicamente (IC 95%, 16.2–58.9).

El ensayo clínico está ejecutado de forma correcta y es esperanzador, pero se echa de menos que se muestren algunas medidas de interés, como el número de mujeres que se necesita inmunizar para evitar una enfermedad o un ingreso, o la reducción del riesgo de ingreso en cuidados intensivos. Además, no hay apenas representación de pacientes prematuros.

La gran pregunta es: la vacuna, ¿es mejor o peor que el nirsevimab? Aunque los *endpoints* no son exactamente iguales, en general las cifras de nirsevimab son mejores, y es algo que los técnicos de Salud Pública tendrán que valorar a la hora de decidir la mejor estrategia preventiva.

Sin embargo, eso no significa que sea una herramienta que no vaya a ser útil a nivel local o global. Hay muchos matices que aún hay que valorar. El precio es uno de ellos. Podría valorarse una estrategia combinada mediante vacunación en embarazadas más anticuerpos monoclonales en algún momento del primer semestre, pero habrá que balancear diversos factores, incluyendo elementos logísticos, políticos, económicos, de oportunidad, la ausencia de ensayos clínicos utilizando la combinación, las preferencias de las familias de los pacientes, y el funcionamiento en el mundo real. Los anticuerpos frente a COVID-19 y VIH han generado resistencias rápidamente, pero el VRS es otro virus diferente, y la variabilidad genética de la proteína F es menor, por lo que no se espera un escape rápido. Los estudios fase IV y con *real world data* tras la implementación de las diferentes estrategias preventivas en diversas zonas geográficas nos darán más información sobre cuál es la efectividad a largo plazo.