

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Carrera de Medicina

Trabajo Final de Carrera (Tesis)

Año 2024

Virus Sincicial respiratorio: efectos protectores de la vacuna en el embarazo y la durabilidad de su eficacia en recién nacidos

Respiratory syncytial virus: protective effects of the vaccine in pregnancy and the durability of its effectiveness in newborns

Alumno:

Patricia Carolina Torres

ORCID: https://orcid.org/ 0009-0007-2807-5791

PatriciaCarolina.Torres@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Dra. Susana Carnovale

ORCID: https://orcid.org/ 0000-0002-9064-5077

Susana.Carnovale@UAI.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Agradecimientos:

Doy gracias a Dios por darme la bendición de llegar hasta este instante de la carrera. A mis papas y hermanos que son los seres más maravillosos que conocí en mi vida, los amo con toda mi alma. A mis amigos que siempre estuvieron apoyándome en los momentos más importantes de mi vida. A mis seres queridos que ya no están presentes y que desde algún lugar del universo iluminan mi camino. A mi mascota Akane que aunque no estes tengo la certeza que estas siempre cuidándome, te veo y te recuerdo siempre en mis sueños; y en especial a la Dra. Carnovale por su apoyo durante las largas horas de investigación y trabajo que demandó este estudio.

Virus Sincicial respiratorio: efectos protectores de la vacuna en el embarazo y la durabilidad de su eficacia en recién nacidos

Respiratory syncytial virus: protective effects of the vaccine in pregnancy and the durability of its effectiveness in newborns

Autores: *Patricia Carolina Torres, Susana Carnovale.*

Resumen

Introducción: *El virus sincicial respiratorio es la principal causa de la infección respiratoria aguda baja (IRAB) en en pacientes pediátricos Los niños prematuros o con algún factor de riesgo pueden sufrir enfermedades que afecten el aparato respiratorio y cuadros graves como la bronquiolitis y la neumonía. La FDA (administración de alimentos y medicamentos de Estados Unidos) aprobó la primera vacuna contra el virus sincicial respiratorio (Abrysvo) en el contexto del desarrollo de medidas de prevención de estas infecciones.*

Material y métodos: Se realiza una revisión sistemática en base a las publicaciones de tipo ensayo clínico y ensayo controlado randomizado retrospectivos que integren toda la información pública disponible. Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en cuatro buscadores/bases de datos diferentes: PubMed, Cochrane Library, Google académico y New England Journal of Medicine.

Resultados: La búsqueda arrojó 40 citas, 9 de las cuales cumplieron los criterios de inclusión. Según los artículos de investigación incluidos, hubo evidencia moderada de la producción de anticuerpos contra los antígenos del virus sincicial respiratorio en personas gestantes vacunadas con Abrysvo durante el embarazo. Estos anticuerpos se transfieren por vía transplacentaria y protegen a los lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad contra la enfermedad del tracto respiratorio inferior y las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior causadas por el virus sincicial respiratorio.

Conclusión: Se demostró que una dosis de la vacuna contra el VSR (Abrysvo ,Pfizer) de 120ug, compuesta por 60 µg de antígeno de prefusión F estabilizado del virus sincicial respiratorio subgrupo A y 60 µg de antígeno de prefusión F estabilizado del virus sincicial respiratorio subgrupo B aplicada en personas gestantes entre las semanas 32 a 36 de embarazo confiere un beneficio positivo en la inmunización activa de las mismas mediante la producción de anticuerpos . Estos atraviesan la placenta y garantizan la prevención de la infección de las vías respiratorias inferiores (IRAB) por el virus sincicial respiratorio (VSR). Confieren efectos protectores a lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad y previene las complicaciones de las infecciones respiratorias agudas bajas grave (IRAB) en pediatría. Cabe destacar recomendar su inclusión, como política de salud en calendario Nacional de vacunación para personas gestantes de 32 a 36 semanas de embarazo.

Palabras Clave: RSV ,vacuna, anticuerpos, inmunización materna, recién nacido.

Abstract

Background: *Respiratory syncytial virus is the main cause of acute lower respiratory infection (LRTI) in pediatric patients. Premature children or children with some risk factor can suffer from diseases that affect the respiratory system and serious conditions such as bronchiolitis and pneumonia. The FDA (United States Food and Drug Administration) approved the first vaccine against respiratory syncytial virus (Abrysvo) in the context of the development of prevention measures for these infections.*

Material and methods *A systematic review is carried out based on retrospective clinical trial and randomized controlled trial type publications that integrate all available public information. A comprehensive search was conducted in four different search engines/databases: PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, and New England Journal of Medicine.*

Results: *The search yielded 40 citations, 9 of which met the inclusion criteria. According to the included research articles, there was moderate evidence of the production of antibodies against respiratory syncytial virus antigens in pregnant people vaccinated with Abrysvo during pregnancy. These antibodies are transferred transplacentally and protect infants from birth to 6 months of age against lower respiratory tract disease and severe lower respiratory tract diseases caused by respiratory syncytial virus.*

Conclusion: *It was shown that a dose of the RSV vaccine (Abrysvo, Pfizer) of 120 ug, composed of 60 µg of stabilized F prefusion antigen of the respiratory syncytial virus subgroup A and 60 µg of stabilized F prefusion antigen of the respiratory syncytial virus subgroup B Applied to pregnant people between weeks 32 and 36 of pregnancy, it confers a positive benefit in their active immunization through the production of antibodies. These cross the placenta and guarantee the prevention of lower respiratory tract infection (LRTI) by respiratory syncytial virus (RSV). They confer protective effects on infants from birth to 6 months of age and prevent complications of severe acute lower respiratory infections (SARI) in pediatrics. It is worth noting to recommend its inclusion as a health policy in the National vaccination calendar for pregnant people from 32 to 36 weeks of pregnancy.*

Keywords: *RSV , vaccine, antibodies, maternal immunization, newborn.*

.

INTRODUCCIÓN

El virus sincitial respiratorio (VSR) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en lactantes menores de 5 años . Las infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores asociadas al VSR son responsables de 3,6 millones de ingresos hospitalarios y 26.300 muertes hospitalarias al año en todo el mundo. La gran mayoría (97%) de estas muertes atribuibles al VRS ocurren en países de ingresos bajos y medianos (PIMB), y casi la mitad de estas muertes atribuibles al VSR ocurren en los primeros 6 meses de vida . Además, se estima que por cada muerte intrahospitalaria atribuible al VSR en todos los grupos de edad, hay tres muertes extrahospitalarias atribuibles al VRS [1]

Entre las principales entidades clínicas incluidas en las IRAB (laringitis, traqueobronquitis, bronquiolitis, neumonía y supuración pleuropulmonar), la bronquiolitis y la neumonía (con o sin complicaciones) representan las más importantes en este grupo etario por su impacto en la morbimortalidad.

En el mundo ocurren entre 120 y 156 millones de casos de infecciones respiratorias agudas (IRA) por año, que ocasionan 1,4 millones de muertes en menores de 5 años de edad. Más del 95 % de estas muertes ocurren en países de ingresos bajos y medios.[2]

En Argentina, todos los años se observa un progresivo aumento de los casos de IRA en la época invernal. Dicho aumento se asocia con un incremento en la demanda de atención, del número de hospitalizaciones y de la mortalidad por causas respiratorias.[3]

Estudios locales confirman que durante los primeros años de la vida se producen la mayoría de las IRAB y que los virus respiratorios son los principales agentes etiológicos relacionados tanto con bronquiolitis como con neumonía en menores de 2 años de edad. En general, se evidencian pequeñas variaciones en la prevalencia y distribución de los agentes etiológicos reportados, que son equivalentes a los de otras regiones del mundo; pero que a partir de las nuevas técnicas de diagnóstico y caracterización de los virus respiratorios se han ido modificando en el tiempo.[5-6]

Nuestro país cuenta con datos oficiales de vigilancia de las IRA, que incluyen bronquiolitis en menores de 2 años (BQL), enfermedad tipo influenza (ETI), infección respiratoria aguda grave (IRAG) y neumonía, entre otras. Asimismo, se realiza la vigilancia de los virus respiratorios y agentes bacterianos, todos ellos, eventos de notificación obligatoria.[7]

En mayo de 2023, los asesores de la FDA de EE. UU. respaldaron la vacuna ABRYSVO (Pfizer) administrada durante el embarazo para proteger a los recién nacidos de la infección por el VSR. La vacunación puede reducir la carga de las enfermedades respiratorias relacionadas con el VRS. Sin embargo, las mujeres embarazadas pueden mostrar reticencia a vacunarse debido a la preocupación por los riesgos potenciales para ellas o sus fetos. El objetivo de este estudio fue evaluar la aceptación de la vacuna contra el VRS en mujeres jóvenes e identificar los determinantes que influyen en su decisión utilizando un instrumento de nueva construcción.[4]

La vacunación materna contra el VSR tiene como objetivo aumentar los niveles de anticuerpos neutralizantes específicos maternos que atraviesan placenta y llegan al feto. Se espera que estos anticuerpos proporcionen protección contra la enfermedad de VSR en los recién nacidos durante los primeros meses de vida. [13]

La vacunación tendría un papel muy importante en la prevención de infecciones respiratorias agudas bajas. De incorporarse al Calendario de vacunación nacional en Argentina en embarazadas disminuiría la tasa de internaciones en Neonatología y en salas de terapia de pediatría de los hospitales públicos como privados. De igual manera tendrían un gran impacto en la reserva de insumos hospitalarios.

Se realizará una revisión sistemática de ensayos clínicos para evaluar el impacto de la vacuna en embarazadas y valorar su eficacia y durabilidad en los recién nacidos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

Este trabajo se configura como una revisión sistemática retrospectiva que busca determinar la eficacia y protección de la vacuna contra el VSR preF en embarazadas y su potencial durabilidad en recién nacidos.
Todos las mujeres que participaron brindaron el consentimiento informado por escrito o presenciado impreso con el pulgar de la madre y su bebe.

Los protocolos fueron realizados en base a los principios de las buenas prácticas Clínicas, siendo revisados y aprobados por Comités de ética o junta de revisión.

Población de estudio

Se incluyeron artículos tales como ensayos clínicos y ensayos controlados randomizados sobre personas gestantes que recibieron la vacuna anti VSR Abrysvo (Pfizer) y las consecuencias de dicha vacunación en recién nacidos de ambos sexos y sin restricción de nacidos a término o prematuros.

Criterios de Inclusión

- *Trabajos y publicaciones científicas que evalúen efectos protectores de la vacuna Abrysvo, su durabilidad y efectividad en recién nacidos*
- *Publicaciones en inglés y español*
- *Personas embarazadas de 32 y 36 semanas de edad gestacional, bebes y niños/as lactantes*

Criterios de Exclusión

- *Mujeres de más de 40 años de edad*
- *Niñas/os de más de 2 años*
- *Adolescentes.*
- *Hombres.*
- *Adultos mayores*

Ámbito del estudio

El ámbito de estudio es universitario, por la Universidad Abierta Interamericana.

RESULTADOS

Para la búsqueda bibliográfica se utilizaron los términos Mesh "((("Respiratory Syncytial Virus Vaccines"[Mesh]) AND "Immunoglobulins"[Mesh]) AND "Pregnancy"[Mesh].

Se seleccionaron los textos completos de 4 artículos de ensayos clínicos y ensayos controlados randomizados. Se excluyeron el resto de los estudios por no presentar evidencia de seguridad e inmunogenicidad total, estudios incompletos sin datos relevantes.

Se aplicaron filtros de tipo de artículo como ensayo clínico y ensayo controlado randomizado, y filtros sin restricción de tiempo con restricción del idioma inglés, español y portugués.

Los ensayos incluidos coinciden en que la vacuna experimental de la subunidad VSR-PFP-2 y VSRPreF3 fueron seguras y bien toleradas e inmunogénica en mujeres en el tercer trimestre del embarazo.

En un primer ensayo aleatorizado, ciego al observador y controlado con placebo (NCT02247726) se inscribieron mujeres embarazadas sanas de 18 a 40 años de edad, con 33 a 35 semanas de gestación con un embarazo único, Se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna de nanopartículas de proteína de fusión (F) del VSR o del placebo en 50 mujeres embarazadas sanas del tercer trimestre. Las evaluaciones incluyeron la tolerabilidad y seguridad de las vacunas en mujeres y lactantes, y las medidas de anticuerpos específicos contra el VSR en mujeres antes y después de la vacunación, en el parto y después del parto. La vacuna fue bien tolerada; No se observaron diferencias significativas en los resultados del embarazo o del bebé entre los grupos de estudio. Los niveles de anticuerpos específicos contra el VSR aumentaron significativamente entre los receptores de la vacuna, incluidas respuestas competitivas con anticuerpos monoclonales bien descritos específicos para múltiples epítopos neutralizantes del VSR. La transferencia transplacentaria de anticuerpos fue del 90 % al 120 % en todos los ensayos para los bebés de mujeres vacunadas. Los datos de este estudio de fase 2 respaldan una estrategia

de inmunización materna para proteger a los bebés de la enfermedad por VSR.[10]

En otro ensayo controlado aleatorio se realizó la vacunación de mujeres embarazadas de 28 a 36 semanas de gestación con nanopartículas de proteínas VSR F en mujeres embarazadas tuvo un perfil general de eventos adversos similar al placebo. Los resultados con respecto al criterio de valoración principal no cumplieron con el criterio de éxito pre especificado de eficacia contra la infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR en lactantes, lo que justifica nuevos estudios más detallados.[16]

En el ensayo de fase 3 a nivel mundial, la vacunación materna con VSR preF fue eficaz en la prevención de la enfermedad grave del tracto respiratorio inferior asociada al VSR en lactantes, con una eficacia de la vacuna del 81,8 % (IC del 99,5 %, 40,6 a 96,3) dentro de los 90 días posteriores al nacimiento y del 69,4 % (IC del 97,58 %, 44,3 a 84,1) dentro de los 180 días posteriores al nacimiento. El criterio de éxito para la eficacia de la vacuna se cumplió para este criterio de valoración primario.[14] *Para el segundo criterio principal de valoración de la enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VSR atendida médicamente dentro de los 90 días posteriores al nacimiento, no se cumplió el criterio de eficacia de la vacuna (el límite inferior del IC del 99,5 % fue del 14,7 %, por lo que no fue del >20 %). Para el criterio de valoración secundario de la enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con atención médica durante 360 días, la vacuna contra el VSR cumplió con el criterio de eficacia (el límite inferior del intervalo de confianza fue del >0% en lugar del >20%). La vacuna contra el VSR también cumplió con el criterio de eficacia para la hospitalización hasta 180 días después del nacimiento (el límite inferior del intervalo de confianza fue del >0%)*[14]*. Junto con la reducción de la enfermedad del tracto respiratorio asociada al VSR atendida médicamente hasta 180 días después del nacimiento, estos resultados indican la protección de la vacuna contra el VRS en todo el espectro de gravedad de la enfermedad por VSR. Este hallazgo es consistente con la eficacia preliminar reportada en un ensayo de fase 2b de la vacunación contra el VSR preF en mujeres embarazadas.*[17]

Se concluye que la vacuna VSR PreF3 indujo respuestas inmunitarias más integras para el VSR con una transferencia exitosa de anticuerpos a sus recién nacidos. VSR PreF3 brindo respuestas inmunes sólidas en el término de Nab de VSR-A y VSR-B e IgG anti VSR PreFase 3. La dosis de 120ug presenta mayor beneficio en comparación con la dosis de 60ug. Los anticuerpos maternos se transfirieron con éxito a los bebés y persistieron hasta 6 meses después del nacimiento. Estos datos respaldaron la formulación de 120 ug de VSR prefase 3. [15]

Se informaron eventos adversos como fatiga, dolor muscular y el dolor de cabeza, que fueron informados con mayor frecuencia por los receptores de la vacuna (dolor muscular en el 27% de los receptores de la vacuna vs. 17% de los que recibieron placebo, y dolor de cabeza en el 31% frente al 28%, respectivamente)[14]*. Los efectos adversos potenciales de interés especial observados en grupos de vacunas y placebo fue el trastorno hipertensivos del embarazo como hipertensión gestacional y preeclamsia. Se dieron casos en grupos de tratamientos que en el grupo placebo, de estas consideraciones se abre una nueva línea para su análisis e investigación.*[15]

DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la eficacia e inmunogenicidad de la nueva vacuna aplicada en embarazadas; el alcance y durabilidad de los efectos protectores en recién nacidos.

En múltiples estudios retrospectivos se evidencia que la vacuna Abrysvo (Pfizer) redujo el riesgo de enfermedad grave del tracto respiratorio inferior por VSR en un 81.8 % dentro de los 90 días después del nacimiento y en un 69.4 % dentro de los 180 días después del nacimiento. En personas embarazadas entre 32 y 36 semanas de edad gestacional, la vacuna redujo el riesgo de enfermedad del tracto respiratorio inferior en un 34.7 % y redujo el riesgo de infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) grave en un 91.1 % dentro de los 90 días después del nacimiento. Dentro de los 1 80 días después del nacimiento, la vacuna redujo el riesgo de IRAB en un 57.3 % y en un 76.5 % para la IRAB grave.

Según la Organización Mundial de las vacunas y el agua potable son las herramientas más importantes para prevenir enfermedades que producen secuelas irreversibles y miles de muertes por año.

Acorde a lo evaluado en los estudios incluidos en esta revisión, la vacunación materna frente al VSR basada en nanopartículas de la proteína F (VSR PreF) ha mostrado datos consistentes de seguridad y de eficacia clínica frente a las infecciones por VSR en pacientes pediátricos.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Todos los autores han presentado el Formulario ICMJE para la Divulgación de Posibles Conflictos de Intereses. Se han dado a conocer los conflictos que los editores consideran relevantes para el contenido del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Li Y., Wang X., Blau D.M., Caballero M.T., Feikin D.R., Gill C.J., et al. Estimaciones de la carga de enfermedad global, regional y nacional de infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores debido al virus respiratorio sincitial en niños menores de 5 años en 2019: un análisis sistemático. Lancet. 2022; 399:2047-64

2. Nair H, Simoes EA, Rudan I, Gassner BD, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. Lancet. 2013; 381(9875):1380-90

3. Argentina. Ministerio de Salud. Boletín Integrado de Vigilancia. 2020(481)SE02. [Acceso: el 29 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv_481_edicion_corregida.pdf

4. Kherfan T, Sallam M. Actitudes prospectivas hacia la vacunación contra el virus respiratorio sincitial (VRS): validación de un instrumento de encuesta entre mujeres jóvenes en Jordania a la espera de la autorización de la vacuna. Vacunas (Basilea). 2023 de agosto de 19; 11(8):1386. DOI: 10.3390/vacunas11081386. PMID: 37631954; PMCID: PMC10459998.

5. Vidaurreta SM, Marcone DN, Ellis A, Ekstrom J, et al. Infección respiratoria aguda viral en niños menores de 5 años. Estudio epidemiológico en dos centros de Buenos Aires, Argentina. Arch Argent Pediatr. 2011; 109(4):296-304.

6. Marcone DN, Ellis A, Videla C, Ekstrom J, et al. Viral etiology of acute respiratory infections in hospitalized and outpatient children in Buenos Aires, Argentina. Pediatr Infect Dis J. 2013; 32(3):e105-10.

7. Argentina. Ministerio de Salud de la nación. Eventos de notificación obligatoria. [Acceso: el 29 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/salud/epidemiologia/notificación

8. Hall CB, Simoes EA, Anderson LJ. Características clínicas y epidemiológicas del virus respiratorio sincitial. En: Anderson LJ, Graham BS, eds. Desafíos y oportunidades para las vacunas contra el virus respiratorio sincitial. Nueva York: Springer: 2013:39-57.

9. Abu-Raya B, Maertens K, Edwards KM, et al. Perspectivas mundiales sobre la inmunización durante el embarazo y prioridades para la investigación y el desarrollo futuros: una declaración de consenso internacional. Front Immunol 2020; 11:1282-1282.

10. Muñoz FM, Swamy GK, Hickman SP, et al. Seguridad e inmunogenicidad de una vacuna de nanopartículas de proteína de fusión (F) del virus respiratorio sincitial en mujeres embarazadas sanas del tercer trimestre y sus bebés. J Infect Dis 2019; 220:1802-1815

11. Aranda SS, Polack FP. Prevención de la enfermedad pediátrica del tracto respiratorio inferior por el virus respiratorio sincitial: perspectivas para la próxima década. Front Immunol 2019; 10:1006-1006

12. Halasa NB, Olson SM, Staat MA, et al. Vacunación materna y riesgo de hospitalización por Covid-19 en lactantes. N Engl J Med 2022; 387:109-119

13. Buchwald AG, Graham BS, Traore A, et al. . Respiratory syncytial virus (RSV) neutralizing antibodies at birth predict protection from RSV illness in infants in the first 3 months of life. Clin Infect Dis 2021; 73:e4421–7.

14. Kampmann et al., «Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants».N Engl J Med 2023; 388:1451-1464 DOI: 10.1056/NEJMoa2216480.

15. Bebia et. Al., Safety and Immunogenicity of an Investigational Respiratory Syncytial Virus Vaccine (RSVPreF3) in Mothers and Their Infants: A Phase 2 Randomized Trial. J Infect Dis. 2023 Aug 11;228(3):299-310. doi: 10.1093/infdis/jiad024. PMID: 36722147; PMCID: PMC10420396.

16. Madhi et. Al., Prepare Study Group. Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants. N Engl J Med. 2020 Jul 30;383(5):426-439. doi: 10.1056/NEJMoa1908380. PMID: 32726529; PMCID: PMC7299433.

17. Simões EAF, Center KJ, Tita ATN, et al. Prefusion F protein-based respiratory syncytial virus immunization in pregnancy (Inmunización del virus respiratorio sincitial basado en la proteína F en el embarazo). N Engl J Med 2022; 386:1615-1626.