

Novedades en el calendario de vacunas de Argentina. Primera parte: virus sincicial respiratorio

News in Argentina's vaccine schedule. Part one: respiratory syncytial virus

Diego Terceiro^a, Valeria Vietto^{a,b}

Resumen

A fines de 2023 la autoridad sanitaria de Argentina realizó modificaciones en el Calendario Nacional obligatorio, que serán implementadas en forma progresiva durante 2024. Este artículo está enfocado en la introducción de la vacuna contra el virus sincicial respiratorio en las personas embarazadas que cursan las semanas 32 a 36 de gestación durante la temporada de circulación del virus.

Abstract

At the end of 2023, the Argentine health authority modified the mandatory National Calendar, which will be implemented progressively during 2024. This article focuses on the introduction of the vaccine against respiratory syncytial virus in pregnant women in the 32nd to 36th weeks of gestation during the season of the virus's circulation.

Palabras clave: Infecciones por Virus Sincicial Respiratorio, Vacunas contra Virus Sincicial Respiratorio, Programas de Inmunización. Keywords: Respiratory Syncytial Virus Infections, Respiratory Syncytial Virus Vaccines, Immunization Programs.

Terceiro D, Vietto V. Novedades en el calendario de vacunas de Argentina. Primera parte: virus sincicial respiratorio. Evid Actual Pract Ambul. 2024;27(2):e007118. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/evidencia.v27i3.7118>.

Virus Sincicial Respiratorio: relevancia epidemiológica en la población pediátrica

El virus sincicial respiratorio (VSR) es el agente causal de infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) más importante entre los menores de seis meses de edad, generando la principal causa de consultas ambulatorias, internaciones por bronquiolitis y neumonías¹⁻³. Asimismo, constituye una importante causa de mortalidad en los menores de 5 años, en especial en los primeros seis meses de vida⁴. La magnitud del problema es mayor en los países de bajos y medianos ingresos, donde se estima que ocurren más del 97 % de las muertes atribuibles al VSR en todos los grupos de edad⁴.

En Argentina, un estudio de realizado durante casi dos décadas documentó que este virus presenta un patrón epidémico con mayor incidencia de casos entre los meses de mayo y julio, en concordancia con los meses de otoño e invierno reportados por la bibliografía. La tasa de letalidad fue estimada en 1,7 %, siendo el distrés respiratorio la complicación más frecuente (80 %) en los casos fatales. Los factores predictores independientes de mortalidad en esta población (pacientes internados) fueron la presencia de malnutrición, las enfermedades neurológicas, las cardiopatías y la edad menor de seis meses⁵.

Las estrategias preventivas contra la afección respiratoria grave producida por el VSR incluyen tres opciones: la inmunoprofilaxis o inmunización pasiva a través de anticuerpos monoclonales que se aplican en forma directa en lactantes, la vacunación a personas gestantes (con inmunización pasiva del feto por el pasaje de anticuerpos maternos a través de la placenta) y la vacunación directa a lactantes⁶. En la actualidad, de las dos estrategias dirigidas a la población pediátrica sólo los anticuerpos monoclonales cuentan con aprobación para su comercialización (nirsevimab y palivizumab), ya que los productos para la inmunización activa a lactantes (vacunas desarrolladas en base a virus vivos atenuados o en plataformas proteicas) se encuentran aún en fases tempranas de la investigación con seres humanos⁷. En cambio, tres vacunas basadas en proteínas están disponibles para población adulta, dos de ellas autorizadas para la aplicación en adultos

mayores (en quienes una proporción importante de las hospitalizaciones por IRAB puede ser atribuible a esta infección^{1,8}) y una, a personas embarazadas⁷.

La estrategia de vacunación como política de salud pública

En septiembre de 2023, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina, a través de la disposición 7397/23, aprobó el uso de la vacuna contra el VSR del laboratorio Pfizer para las personas embarazadas⁹, que poco tiempo antes había sido aprobada también por las entidades regulatorias de los EE.UU. (FDA, por sus iniciales en inglés)¹⁰ y Europa (EMA, por sus iniciales en inglés)¹¹. En diciembre del mismo año, el Ministerio de Salud de Argentina, a través de la Resolución 4218/2023, y teniendo en cuenta la recomendación de la Comisión Nacional de Inmunización (CoNaiN)¹² realizó la incorporación de esta vacuna al Calendario Nacional¹³, con carácter gratuito y obligatorio, que comenzó a regir el 1° de enero de 2024¹⁴.

La vacuna, cuyo nombre comercial es Abrysvo®, está basada en el complejo de antígenos del VSR llamado proteína F en su estado pre-fusión (antes de que el virus ingrese a la célula) de las dos principales variantes antigénicas (VSR-A y VSR-B). Este complejo tiene epítopes fuertemente antigénicos, pero inestables, que disminuyen de manera significativa la capacidad de generar anticuerpos protectores tras la fusión a la célula infectada.

La aplicación de esta vacuna bivalente contra el VSR está indicada en una única dosis, en las personas embarazadas entre las semanas 32 y 36 de gestación, para reducir el riesgo de enfermedad grave por VSR desde el nacimiento hasta los seis meses de edad y con la expectativa de contribuir al descenso de la mortalidad infantil neonatal y postneonatal¹⁴.

Evidencia que sustenta su implementación

La autorización de comercialización de esta vacuna está sustentada principalmente en los resultados del ensayo clínico de fase 3 denominado MATISSE¹⁵, realizado en 240 centros de 18

^a Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. diego.terceiro@hospitalitaliano.org.ar,

^b Departamento de Educación, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. valeria.vietto@hospitalitaliano.org.ar

países, entre ellos Argentina, y que incluyó 7.358 mujeres embarazadas entre las 24 y las 36 semanas de gestación, quienes fueron asignadas de manera aleatoria a recibir una inyección intramuscular de vacuna bivalente o de placebo.

Los desenlaces primarios evaluados fueron la IRAB con asistencia médica asociada al VSR y la IRAB con asistencia médica asociada al VSR severa (ver definiciones en la Tabla 1), en los lactantes dentro de los 90, 120, 150 y 180 días después del

nacimiento. Los procedimientos del ensayo incluían la vigilancia semanal (mediante contacto telefónico con los padres o cuidadores del menor) de la incidencia de infecciones respiratorias, y en cada visita médica por síntomas respiratorios se tomaban muestras nasales para la confirmación virológica de infección por VSR a través de una prueba de reacción en cadena de polimerasa por transcripción inversa realizada en el laboratorio central de Pfizer o en un laboratorio certificado.

Tabla 1. Definiciones de desenlace en el estudio MATISSE¹⁵. Abreviaturas: IRA: Infección respiratoria aguda; IRAB: infección respiratoria aguda baja; VSR: virus sincicial respiratorio.

Desenlace	Relevancia	Definición operativa
IRA con asistencia médica	Desenlace secundario	Evaluación de un lactante participante en el estudio por parte de un proveedor de salud (p. ej., consulta ambulatoria, visita en internación, sala de emergencias o visita domiciliaria) debida a la presencia de al menos uno de los siguientes síntomas o signos: rinorrea de al menos 24 horas de evolución; dificultad para respirar, respiración trabajosa o rápida (de cualquier duración); tos; incapacidad de alimentarse de cualquier duración debido a síntomas respiratorios; apnea; cualquier otro síntoma respiratorio que ocasione preocupación.
IRA con asistencia médica asociada al VSR	Desenlace secundario	Cualquier IRA con atención médica con una prueba positiva para el VRS (prueba de reacción en cadena de polimerasa por transcripción inversa u otra tecnología de amplificación de ácidos nucleicos en una muestra obtenida en la visita médica por IRA o dentro de los 10 días de realizada esa visita).
IRAB con asistencia médica asociada al VSR	Desenlace primario	IRA con atención médica asociada al VSR y al menos uno de los siguientes: taquipnea (frecuencia respiratoria ≥ 60 por minuto (en menores de dos meses de vida), ≥ 50 por minuto (en mayores de 2 meses y menores de 12), o ≥ 40 por minuto en niños de 12 a 24 meses); saturación de O ₂ al aire ambiente menor de 95%; tiraje de la pared torácica.
IRAB asociada al VSR con hospitalización	Desenlace secundario	IRAB asociada al VSR con atención médica que conduce a la hospitalización del paciente.
IRAB con asistencia médica asociada al VSR severa	Desenlace primario	IRAB asociada al VSR con presencia de al menos uno de los siguientes criterios: frecuencia respiratoria mayor de 70 por minuto (en menores de dos meses) o de 60 por minuto (en lactantes de dos a 12 meses de vida); saturación de O ₂ al aire ambiente menor de 93%; uso de cánula de alto flujo nasal o asistencia respiratoria mecánica; internación en unidad de cuidados intensivos mayor de 4 horas; arreactividad o pérdida de la consciencia.

Los resultados del ensayo fueron publicados luego de que un análisis intermedio preespecificado (incluyendo 3.570 y 3.558 niños en las ramas vacuna y placebo, respectivamente) mostrara eficacia para uno de los desenlaces principales: la prevención de la enfermedad severa por el VSR, con un margen inferior del intervalo de confianza (IC) del 20% (ver Tabla 2). Un informe del Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (ACIP, por sus iniciales en inglés) de los Centros de Control de Enfermedades de los EE.UU., que incluye análisis post-hoc de datos no publicados provistos por el fabricante, indica que la eficacia para la prevención de IRAB grave sería mayor en la estrategia de vacunación materna entre las 32 y las 36 semanas de gestación (91,1% [IC 95% 38,8 a 99,8] a los 90 días del nacimiento y 76,5% [IC 95% 41,3 a 92,1] a los 180 días, respectivamente)¹⁶.

Si bien se aguarda la publicación de los resultados definitivos tras la finalización del seguimiento de todos los participantes del estudio, no se detectaron problemas de seguridad en las participantes ni en los lactantes o niños pequeños de hasta 24 meses de edad en el periodo analizado¹⁵. La incidencia de eventos adversos informados dentro del mes después de la inyección o dentro del mes después del nacimiento fue similar en el grupo asignado a recibir la vacuna (13,8% de las mujeres y 37,1% de los lactantes) y el asignado al placebo (13,1% y 34,5%, respectivamente). La incidencia de nacimientos prematuros en el grupo de madres vacunadas y en el placebo fue similar, así como la de otros eventos adversos serios, como preeclampsia o síndrome de sufrimiento fetal¹⁵. Sin embargo, como el estudio estuvo dise-

ñado con el poder necesario para detectar eficacia, los expertos consideran muy probable que no se haya alcanzado un tamaño muestral óptimo para descartar un potencial desbalance en la incidencia de parto prematuro entre los grupos¹⁶.

Por otro lado, como el intervalo de aplicación de las dosis del estudio fue más amplio que el intervalo de dosis aprobado por las entidades regulatorias (24 a 36 semanas de gestación vs. 32 a 36 semanas de gestación, respectivamente), una proporción importante de las participantes no recibieron la intervención en el intervalo en que será aplicada la vacuna en la vida real. Esto disminuye la confianza en que las estimaciones reportadas por el estudio sean extrapolables en forma directa a la población blanco de la intervención¹⁶.

Otra limitación a la aplicabilidad de los resultados radica en los criterios de selección de las participantes, que determinaron que las personas con embarazos de alto riesgo, amenaza de parto prematuro, embarazo múltiple o hijos previos con malformaciones congénitas fueran excluidas del ensayo. Dado que los hijos de estas personas podrían tener un mayor riesgo de sufrir enfermedades graves asociadas al VSR¹⁷, resultaría especialmente útil conocer la eficacia y seguridad de la vacuna en esta población. Por otro lado, el ensayo incluye datos limitados de países de bajos ingresos, donde es probable que la vacuna tenga el mayor efecto. Dado que Argentina fue uno de los países que más pacientes aportaron al estudio (12% de las participantes) aguardamos con especial interés la publicación de los resultados completos de seguridad y de los análisis por país^{15,18}.

Tabla 2. Eficacia de la vacuna (aplicada entre las 24 y las 36 semanas de gestación) contra el virus sincicial respiratorio según los resultados del ensayo MATISSE¹⁵. Notas: a: para determinar que la intervención era eficaz, se estableció un umbral mayor al 20 % en el extremo inferior del intervalo de confianza, por lo que se resaltan en negrita los resultados positivos considerando este criterio; b: en los desenlaces a 90 días de seguimiento el intervalo de confianza corresponde al 99,5 %; c: en los desenlaces a 180 días de seguimiento el intervalo de confianza corresponde al 97,58 %. IRAB: infección respiratoria aguda baja; VSR: virus sincicial respiratorio

Desenlace	Seguimiento desde el nacimiento	Vacuna	Placebo	Eficacia ^a , % (intervalo de confianza)
IRAB con asistencia médica asociada al VSR	90 días	24	56	57,1 (14,7 a 79,8 ^b)
	180 días	174	62	69,4 (44,3 a 84,1^c)
IRAB con asistencia médica asociada al VSR severa	90 días	6	33	81,8 (40,6 a 96,3^b)
	180 días	19	62	69,4 (44,3 a 84,1^c)

Recibido el 04/03/2024 Aceptado el 22/04/2024
y Publicado el 02/05/2024.

Referencias

- Matias G, Taylor R, Haguinet F, et al. Estimates of hospitalization attributable to influenza and RSV in the US during 1997-2009, by age and risk status. *BMC Public Health*. 2017;17(1):271.
- Li Y, Wang X, Blau DM, 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(10340):2047-64.
- Noble M, Khan RA, Walker B, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalisation in children aged ≤5 years: a scoping review of literature from 2009 to 2021. *ERJ Open Res*. 2022;8(2):0593-2021.
- Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390(10098):946-958.
- Gentile A, Lucion MF, Juarez MDV, et al. Respiratory syncytial virus in preterm infants: 19 years of active epidemiological surveillance in a children's hospital. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(6):386-392.
- Lucion MF, Gentile A. Prevención de las infecciones por virus sincicial respiratorio: un futuro promisorio. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(5):e202310098.
- PATH. RSV vaccine and mAb snapshot; 2024. Available from: <https://www.path.org/our-impact/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/> [Last access: 2024-03-15].
- Bhasin A, Nguyen DC, Briggs BJ, et al. The burden of RSV, hMPV, and PIV amongst hospitalized adults in the United States from 2016 to 2019. *J Hosp Med*. 2024;.
- Argentina Ministerio de Salud Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. La ANMAT autorizó la inscripción de la vacuna contra el virus sincicial respiratorio recombinante; 2023. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/la-anmat-autorizo-la-inscripcion-de-la-vacuna-contra-el-virus-sincicial-respiratorio> [Last access: 2024-03-15].
- U S Food and Drug Administration. La FDA aprueba la primera vacuna para personas embarazadas y prevenir el virus respiratorio sincicial (VRS) en bebés; 2023. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-la-primera-vacuna-para-personas-embarazadas-y-prevenir-el-virus-respiratorio> [Last access: 2024-15-03].
- European Medicines Agency. First RSV vaccine to protect infants up to 6 months of age and older adults; 2023. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-rsv-vaccine-protect-infants-6-months-age-and-older-adults> [Last access: 2024-15-03].
- Argentina Ministerio de Salud de la Nación. Reunión de la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaiN) 9 de noviembre de 2023 ; 2023. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/acta-conain-9-noviembre-2023.pdf>.
- Ministerio de Salud de la Nación. Calendario Nacional de Vacunación;. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024-02-calendario-nacional-vacunacion.pdf> [Last access: 2024-04-18].
- Argentina. Ministerio de Salud. Resolución 4218/2023; 2023. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-4218-2023-395419/texto>.
- 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;388(16):1451-64.
- Fleming-Dutra KE. Evidence to Recommendations Updates. Presentation to ACIP September 2023; 2023.
- Stein RT, Bont LJ, Zar H. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52:556-569.
- Walsh EE, Pérez-Marc G, Zareba AM, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1465-77.