

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

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

Artículos Valorados Críticamente

Vacunar a la gestante frente a estreptococo del grupo B produce inmunidad protectora al nacimiento

Albi Rodríguez MS¹, Cuestas Montañés E²

¹Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

²Hospital Privado Universitario de Córdoba. Argentina.

Correspondencia: M.^a Salomé Albi: msalbir@gmail.com

Palabras clave en español: infecciones estreptocócicas; *Streptococcus agalactiae*; vacunas estreptocócicas.

Palabras clave en inglés: streptococcal infections; *Streptococcus agalactiae*; streptococcal vaccines.

Fecha de recepción: 1 de abril de 2024 • **Fecha de aceptación:** 15 de abril de 2024
Fecha de publicación del artículo: 24 de abril de 2024

Evid Pediatr. 2024;20:18.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Albi Rodríguez MS, Cuestas Montañés E. Vacunar a la gestante frente a estreptococo del grupo B produce inmunidad protectora al nacimiento. Evid Pediatr. 2024;20:18.

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=2024;20:18>.

©2005-24 • ISSN: 1885-7388

Vacunar a la gestante frente a estreptococo del grupo B produce inmunidad protectora al nacimiento

Albi Rodríguez MS¹, Cuestas Montañés E²

¹Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

²Hospital Privado Universitario de Córdoba. Argentina.

Correspondencia: M.^a Salomé Albi: msalbir@gmail.com

Artículo original: Madhi SA, Anderson AS, Absalon J, Radley D, Simon R, Jonghlati B, et al. Potential for Maternally Administered Vaccine for Infant Group B Streptococcus. *N Engl J Med.* 2023;389:215-27.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la vacuna frente al estreptococo del grupo B con 6 polisacáridos conjugados indujo anticuerpos anti-polisacáridos en mujeres embarazadas que fueron transferidos a los recién nacidos, alcanzando niveles asociados a un riesgo reducido de enfermedad invasiva por estreptococo del grupo B.

Comentario de los revisores: la vacuna hexavalente frente a enfermedad invasiva por estreptococo del grupo B en embarazadas parece segura, aunque hacen falta estudios para establecer la composición y dosis óptimas, y su eficacia en el recién nacido.

Palabras clave: infecciones estreptocócicas; *Streptococcus agalactiae*; vacunas estreptocócicas.

Pregnant woman vaccine against group B streptococcus produces protective immunity at birth

Authors' conclusions: maternal Group B Streptococcus (GBS) vaccine elicited anti-capsular polysaccharide antibodies against group B streptococcus in pregnant women that were transferred to infants, at levels associated with a reduced risk of invasive group B streptococcal disease.

Reviewers' commentary: hexavalent vaccine against invasive disease due to group B streptococcus in pregnant women seems safe, although studies are needed to establish the optimal composition and doses, and its effectiveness in the newborn.

Key words: streptococcal infections; *Streptococcus agalactiae*; streptococcal vaccines.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar la seguridad e inmunogenicidad de una dosis única de una vacuna hexavalente contra el estreptococo del grupo B (EGB) en embarazadas y analizar si los anticuerpos anti-polisacáridos capsulares (PSC) transferidos por la madre al recién nacido (RN) alcanzan niveles protectores frente a enfermedad invasiva causada por estreptococo del grupo B (EGB).

Diseño: ensayo clínico fase 2 controlado con placebo, realizado en embarazadas, y, en paralelo, estudio observacional, de casos y controles anidado en una cohorte, para determinar

qué valores de inmunoglobulinas se asocian a un riesgo reducido de enfermedad invasiva en los RN.

Emplazamiento: varios hospitales universitarios y tres centros de investigación clínica en Sudáfrica.

Población de estudio: (a) Ensayo clínico: 360 mujeres embarazadas sanas de 18 a 40 años y sus hijos RN hasta los 89 días de edad. (b) Estudio de casos y controles: RN con enfermedad invasiva por EGB (casos: 20 prospectivos y 57 retrospectivos) y RN sin enfermedad de madres colonizadas con EGB (controles: 250 prospectivos).

Intervención (ensayo clínico): las mujeres embarazadas fueron asignadas para recibir una dosis única de 5 µg, 10 µg o 20 µg por serotipo de la vacuna EGB con o sin fosfato de aluminio o placebo (n = 360).

Medición del resultado: (a) Ensayo clínico: se obtuvieron muestras serológicas de las mujeres antes y después de la inmunización, y muestras de suero del cordón umbilical en el momento del parto y se analizaron los valores de IgG anti-PSC. (b) Casos y controles: se determinaron las IgG anti-PSC en sangre de cordón y en los casos al diagnóstico de la infección.

Resultados principales: (a) Ensayo clínico: la incidencia de eventos adversos y de eventos adversos graves fue similar en todos los grupos del ensayo tanto para las madres como para los lactantes, 70% vs. 61% y 75% vs. 74%, respectivamente, sin que ninguna fuera atribuida a la vacuna por los investigadores. Se observaron más reacciones locales en los grupos que recibieron la vacuna que contenía fosfato de aluminio. Entre los RN, los eventos adversos graves más comunes fueron anomalías congénitas menores (hernia umbilical y melanocitosis dérmica congénita). La vacuna indujo respuestas de anticuerpos maternos a todos los serotipos, con proporciones de paso de anticuerpos madre a niño de aproximadamente 0,4 a 1,3, según la dosis. El porcentaje de lactantes con concentraciones de IgG anti-PSC superiores a 0,184 µg/mililitro (consideradas protectoras) varió según el serotipo y la formulación: entre el 57 y el 97% de los lactantes tuvieron respuesta serológica a la formulación más inmunogénica. (b) Casos y controles: las concentraciones de IgG anti-PSC adquiridas naturalmente se asociaron con un menor riesgo de enfermedad entre los RN. Los umbrales de IgG que estaban asociados con reducciones del 75 al 95 % en el riesgo de enfermedad fueron de 0,184 a 0,827 µg/mililitro. La incidencia general por cada 1000 nacidos vivos fue de 0,72 para la enfermedad de aparición temprana y 0,83 para la enfermedad de aparición tardía.

Conclusión: la vacuna frente a EGB indujo anticuerpos anti-PSC en mujeres embarazadas que fueron transferidos a los recién nacidos en niveles asociados con un riesgo reducido de enfermedad invasiva por EGB.

Conflicto de intereses: varios autores mantienen relación laboral con los laboratorios Pfizer o AstraZeneca. El ensayo clínico fue diseñado por autores empleados de Pfizer que, además, participaron en la recogida y análisis de los datos.

Fuente de financiación: laboratorio Pfizer y Fundación Bill & Melinda Gates.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la colonización materna por EGB implica un riesgo de desarrollo de enfermedad invasiva (sepsis o meningitis con secuelas a nivel del neurodesarrollo), prematuridad y un aumento de la mortalidad, pudiendo llegar a afectar a nivel mundial a alrededor de 395 000 niños en un año¹. El desarrollo de estrategias vacunales permitiría disminuir el impacto de la infección, tanto precoz (cuando no hay posibilidad de profilaxis intraparto) como tardía². Este estudio evalúa una vacuna que incluye 6 de los 10 PSC identificados que causarían el 98% de los casos de enfermedad invasiva.

Validez o rigor científico: se trata de un ensayo clínico aleatorizado fase 2 de seguridad e inmunogenicidad descriptivo, llevado a cabo en hospitales de Sudáfrica en una cohorte de madres sin acceso establecido a profilaxis frente a infección por EGB. La población y la intervención están bien definidas. Se alcanza el tamaño muestral preestablecido, con mínimas pérdidas. La aleatorización se describe en el protocolo y, aunque no hay enmascaramiento para la persona que administra la vacuna o el placebo, sí lo hay para el resto de los profesionales, por lo que ello no afectaría al resultado. El tiempo de seguimiento es adecuado, hasta 6 meses en las madres y 12 en los RN. Respecto al estudio observacional seroepidemiológico, dada la baja prevalencia de enfermedad invasiva, los casos son seleccionados tanto prospectiva como retrospectivamente (de los 77 casos incluidos, 49 son seleccionados retrospectivamente de población que podría haber sido atendida en hospitales no incluidos en la cohorte inicial de estudio). En el análisis final alcanzan proporción controles/casos 3,2 (no la prevista de 4). Los grupos parecen representativos de la población (aunque esta es casi exclusivamente raza negra africana). De la cohorte prospectiva reclutada inicialmente, solo se incluyen aquellas con estudio de colonización por EGB, una sexta parte de las madres (sin que se faciliten los datos de la población excluida); asimismo, una tercera parte no dispone de información serológica y no pueden ser incluidos en el análisis, lo que implica unas pérdidas importantes. Dada la baja prevalencia de enfermedad invasiva no hay representación suficiente de los serotipos más infrecuentes. La medición del efecto (cuantificación de los anticuerpos PSC) es válida e independiente. Considerando el carácter descriptivo del estudio, no se planteó análisis de posibles factores de confusión (como edad gestacional, tipo de parto u otros factores).

Importancia clínica: ningún efecto adverso encontrado se atribuyó a la vacunación. El tamaño muestral probablemente no ha sido suficiente para detectar eventos poco frecuentes. Se observa que la formulación más inmunogénica consigue que entre el 57 y 97% de los niños alcancen valores asociados en el estudio seroepidemiológico a una reducción de riesgo

del 75%. Dada la baja prevalencia de la enfermedad, la valoración del nivel de protección adquirido a través de la medición de biomarcadores podría ser una medida subrogada aceptable³, que consideraríamos importante. Un ensayo aleatorizado también fase 2, con una vacuna frente a tres serotipos⁴, fue también bien tolerada, alcanzando, como en este estudio, mayores concentraciones de anticuerpos específicos que el placebo. Se ha publicado recientemente un estudio que valora positivamente el impacto que tendría la vacunación en términos de morbilidad y mortalidad infantil, de forma que, globalmente, con unos precios razonables de los programas de vacunación, estos podrían ser costoefectivos⁵.

Aplicabilidad en la práctica clínica: el estudio muestra que la vacuna hexavalente frente a EGB parece segura, aunque falta aún establecer la composición y dosis más eficaz y el nivel de protección real, en estudios diseñados para ello. La aplicabilidad de algunos resultados de este estudio estaría condicionada por el lugar (Sudáfrica), donde el peso de la enfermedad es mayor que en otros entornos y las características raciales y tipo de asistencia sanitaria de la población estudiada.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Gonçalves BP, Procter SR, Paul P, Chandna J, Lewin A, Seedat F, et al. Group B streptococcus infection during pregnancy and infancy: estimates of regional and global burden. *Lancet Glob Health*. 2022;S2214109X22000936.
2. Paul P, Gonçalves BP, Le Doare K, Lawn JE. 20 million pregnant women with group B streptococcus carriage: consequences, challenges, and opportunities for prevention. *Curr Opin Pediatr*. 2023;35(2):223-30.
3. Group B streptococcus vaccine: full value of vaccine assessment. En: WHO; 2021 [en línea] [consultado el 15/04/2024]. Disponible en www.who.int/publications/item/9789240037526
4. Madhi SA, Cutland CL, Jose I, Koen A, Govender N, Wittke F, et al. Safety and immunogenicity of an investigational maternal trivalent group B streptococcus vaccine in healthy women and their infants: a randomised phase 1b/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(8):923-34.
5. Procter SR, Gonçalves BP, Paul P, Chandna J, Seedat F, Koukounari A, et al. Maternal immunisation against Group B Streptococcus: A global analysis of health impact and cost-effectiveness. *PLoS Med*. 2023;20 (3):e1004068