INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Serie Revisiones Rápidas N° 06-2024

Eficacia y seguridad de la vacuna contra el Virus Sincitial Respiratorio en gestantes de 32 a 36 semanas de gestación.

Junio 2024

Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Presidente Ejecutivo
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Alonso Timaná Ruiz
Director
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Lic. Karen Viviana Huamán Sánchez
Subdirectora
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
Instituto Nacional de Salud
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos
Lima 09, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de revisión rápida fue generado en respuesta a un requerimiento de la Dirección de inmunizaciones (DMUNI), Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) del Ministerio de Salud.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud es el órgano de línea, técnico normativo y de prestación de servicios, responsable de revisar y evaluar tecnologías en salud, y realizar evaluaciones y reportes de políticas de salud para la toma de decisiones con el fin de asegurar una adecuada y plena prestación de los servicios de prevención y atención de salud, a través del acceso y uso racional de tecnologías en salud basadas en evidencias de eficacia, seguridad y costo efectividad, en el marco de las competencias en tecnologías en salud y los ámbitos de salud pública asignados al INS, para que sea utilizadas por todo el Sistema Nacional de Salud.

Autores

Laura Rocio Orellana Cuellar [1]

Adolfo Aramburu La Torre[1]

Revisores

Sergio André Goicochea Lugo[1]

Karen Huamán Sánchez [1]

1 Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos INS:
https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/tipos/215-revisiones-rapidas

http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-No Derivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:
Instituto Nacional de Salud (Perú). Eficacia y seguridad de la vacuna contra el Virus Sincitial Respiratorio en gestantes de 32 a 36 semanas de gestación. Elaborado por Laura Rocio Orellana Cuellar. Lima: Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud, junio de 2024. Serie Revisiones rápidas N° 06-2024.

TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVES 6
RESUMEN EJECUTIVO 7
I. INTRODUCCIÓN 9
II. OBJETIVO 9
III. METODOLOGÍA 10
IV. RESULTADOS 13
IV.1. Características del estudio incluido 13
IV.2. Calidad metodológica y riesgo de sesgo del estudio incluido. 15
IV.3. Certeza de la evidencia. 16
V. PRINCIPALES HALLAZGOS 16
VI. CONCLUSIONES 28
VII. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES 28
VIII. DECLARACIÓN DE INTERÉS 29
IX. FINANCIAMIENTO 29
X. REFERENCIAS 29
XI. ANEXOS 31
Anexo 01. Estrategias de búsqueda 31
Anexo 02. Flujograma de selección de estudios 33
Anexo 03. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo .. 34
Anexo 04. Evaluación del riesgo de sesgo del ensayo clínico incluido mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane 35
Anexo 05. Riesgos Relativos de los desenlaces del estudio MATISSE 38

MENSAJES CLAVES

- A nivel mundial, el Virus Sincitial Respiratorio (VSR) es una de las principales causas de hospitalización por afección del tracto respiratorio inferior en infantes menores de 6 meses, especialmente en países de mediano y bajo ingreso económico.

- La pregunta PICO formulada para la presente revisión rápida fue la siguiente, **P:** Gestantes de 32 a 36 semanas de gestación; **I:** Vacuna contra el Virus Sincitial Respiratorio (VSR); **C:** Placebo; **O:** *Eficacia:* enfermedad grave y de cualquier grado de severidad del tracto respiratorio inferior (TRI) asociada al VSR que requirió asistencia médica, en el infante a los 90 y 180 días posteriores al nacimiento; enfermedad, de cualquier grado de severidad, del TRI de cualquier causa que requirió asistencia médica, en el infante y hospitalización en el infante debido a infección por VSR con seguimiento a los 90, 180 y 360 días posteriores al nacimiento y mortalidad global en el infante. *Seguridad:* eventos adversos serios y complicaciones durante la gestación o parto en el infante a los 30 días posteriores al nacimiento; eventos adversos serios y complicaciones durante la gestación o el parto en la gestante a los 30 días posteriores a la aplicación de la vacuna; y eventos de reactogenicidad locales y sistémicos con seguimiento a los 7 días posteriores a la aplicación de la vacuna.

- Se identificó un ECA de fase III (estudio MATISSE) para responder la pregunta PICO de la presente revisión rápida.

- La certeza de evidencia de los desenlaces fue de moderada a baja. La certeza disminuyó debido a limitaciones serias en el riesgo de sesgo por la falta de cegamiento en el personal encargado de la dispensación de la vacuna y debido al reporte temprano de los resultados; e imprecisión por la poca cantidad de eventos en algunos desenlaces.

- Respecto a la eficacia, se encontró que el uso de la vacuna contra el VSR redujo el riesgo de enfermedad grave del TRI asociado al VSR que requirió asistencia médica en los infantes a los 90 días (Eficacia de la vacuna [VE, por sus siglas en inglés]: 81.8%, Intervalo de Confianza [IC] 99.5%: 40.6 a 96.3; es decir 8 casos menos por cada 1000 infantes) y 180 días (VE: 69.4%, IC97.58%: 44.3 a 84.1; es decir 12 casos menos por cada 1000 infantes) de seguimiento (Certeza de evidencia: Baja), y también redujo el riesgo de hospitalización a los 90 días (VE: 67.7%, IC99.17%: 15.9 a 89.5; es decir 6 casos menos por cada 1000 infantes) y 180 días (VE: 56.8%, IC99.17%: 10.1 a 80.7; es decir 7 casos menos por cada 1000 infantes) de seguimiento (Certeza de evidencia: Baja). En contraste, la vacuna no modificó los desenlaces de eficacia restantes.

- Respecto a la seguridad en el infante, no se encontró diferencias estadísticas en el riesgo de eventos adversos serios entre ambos grupos (Certeza de evidencia: Moderada). Las complicaciones reportadas no fueron atribuibles a la vacuna según los autores.

- Respecto a la seguridad en la gestante, no se encontró diferencia en el riesgo de eventos adversos serios ni en los eventos de reactogenicidad sistémicos entre ambos grupos (Certeza de evidencia: Moderada); pero sí se reportó más eventos de reactogenicidad locales en las gestantes que recibieron la vacuna (dolor en sitio de inyección) (Certeza de evidencia: Moderada).

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias asociadas al Virus Sincitial Respiratorio (VSR) son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad entre la población pediátrica, cursando con un cuadro clínico severo durante los primeros meses de vida.

Entre las estrategias de prevención se encuentra la vacunación de gestantes que logran la inmunidad pasiva en sus infantes a través del paso de anticuerpos por vía transplacentaria. Actualmente, la Organización Panamericana de la Salud informó sobre la integración de una vacuna materna contra el Virus Sincitial Respiratorio, aplicada a gestantes de las 32 a 36 semanas de gestación, que busca prevenir las infecciones del tracto respiratorio inferior en infantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de vida.

OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad de la vacuna contra el VSR en gestantes de 32 a 36 semanas de gestación.

METODOLOGÍA

La pregunta principal formulada para esta revisión siguió el formato PICO, centrándose en evaluar la eficacia y seguridad de la vacuna contra el Virus Sincitial Respiratorio en gestantes de 32 a 36 semanas de gestación.

Para recopilar la evidencia científica relevante, se diseñó y ejecutó estrategias de búsqueda exhaustivas para cuatro bases de datos significativas, incluyendo Medline/PubMed, Scopus, Cochrane y LILACS. La última fecha de búsqueda registrada fue el 05 de abril de 2024. Como criterios de elegibilidad se optó por incluir las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos de fase III, ensayos clínicos de fase III y estudios cuyas vacunas estén aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para su comercialización.

Posteriormente se realizó la evaluación del riesgo de sesgos de los estudios incluidos usando la herramienta AMSTAR-2 para las revisiones sistemáticas y el RoB 1.0 para los ensayos clínicos. Luego, la determinación de la certeza de evidencia se realizó siguiendo la metodología GRADE.

RESULTADOS

Inicialmente se identificaron 526 citaciones. Tras un proceso de eliminación de duplicados, tamizaje de títulos y resúmenes, y lectura de textos completos realizada por un solo revisor, se seleccionó un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III (estudio MATISSE) para responder la pregunta PICO de la presente revisión rápida.

La certeza de la evidencia para todos los desenlaces varío de moderada a baja. Los motivos principales por los que se disminuyeron niveles de certeza fueron por limitaciones serias en el riesgo de sesgo, debido al riesgo de sesgo en la realización por una falta de cegamiento del personal encargado de la dispensación y administración de la vacuna o placebo; y debido al reporte temprano de resultados por beneficios obtenidos. Además, la certeza disminuyó por limitaciones serias en la imprecisión, debido a que los eventos fueron escasos en algunos desenlaces y los intervalos de confianza se consideraron amplios.

En relación a la eficacia, se encontró que el uso de la vacuna contra el VSR redujo el riesgo de enfermedad grave del TRI asociado al VSR que requirió asistencia médica en los infantes a los 90 días (Eficacia de la vacuna [VE, por sus siglas en inglés]: 81.8%, Intervalo de Confianza [IC] 99.5%: 40.6 a 96.3; es decir 8 casos menos por cada 1000 infantes) y 180 días (VE: 69.4%, IC97.58%: 44.3 a 84.1; es decir 12 casos menos por cada 1000 infantes) de seguimiento (Certeza de evidencia: Baja), y también redujo el riesgo de hospitalización a los 90 días (VE: 67.7%, IC99.17%: 15.9 a 89.5; es decir 6 casos menos por cada 1000 infantes) y 180 días (VE: 56.8%, IC99.17%: 10.1 a 80.7; es decir 7 casos menos por cada 1000 infantes) de seguimiento (Certeza de evidencia: Baja). En contraste, la vacuna no modificó los desenlaces de eficacia restantes.

Respecto a la seguridad en el infante, no se encontró diferencias estadísticas en el riesgo de eventos adversos serios entre ambos grupos (Certeza de evidencia: Moderada). Las complicaciones reportadas no fueron atribuibles a la vacuna según los autores.

Respecto a la seguridad en la gestante, no se encontró diferencia en el riesgo de eventos adversos serios ni en los eventos de reactogenicidad sistémicos entre ambos grupos (Certeza de evidencia: Moderada); pero sí se reportó más eventos de reactogenicidad locales en las gestantes que recibieron la vacuna (dolor en sitio de inyección) (Certeza de evidencia: Moderada).

CONCLUSIONES

- Se identificó un ECA de fase III (estudio MATISSE) para responder la pregunta PICO de la presente revisión rápida.

- Respecto a la eficacia, se encontró que el uso de la vacuna redujo el riesgo de enfermedad grave del TRI asociado al VSR que requirió asistencia médica en los infantes a los 90 días y 180 días de seguimiento (certeza de evidencia: baja), y también redujo el riesgo de hospitalización a los 90 días y 180 días de seguimiento (certeza de evidencia: baja). En contraste, la vacuna no modificó los desenlaces de eficacia restantes.

- Respecto a la seguridad en el infante, no se encontró diferencias estadísticas en el riesgo de eventos adversos serios entre ambos grupos con una certeza de evidencia moderada. Las complicaciones reportadas no fueron atribuibles a la vacuna según los autores.

- Respecto a la seguridad en la gestante, no se encontró diferencia en el riesgo de eventos adversos serios ni en los eventos de reactogenicidad sistémicos entre ambos grupos con certeza de evidencia moderada; pero sí se reportó más eventos de reactogenicidad locales (certeza de evidencia: moderada).

PALABRAS CLAVES: vacunación; virus sincitial respiratorio; gestantes; infantes; tracto respiratorio inferior.

I. INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias asociadas al Virus Sincitial Respiratorio (VSR) son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad entre la población pediátrica, cursando con un cuadro clínico más severo durante los primeros meses de vida. Globalmente, para el 2015 se estimó que el 45% de las hospitalizaciones debido a VSR correspondieron a infantes menores de 6 meses de vida (1). Además, según la Organización Mundial de la Salud, anualmente 3 millones de casos severos por VSR requieren hospitalización siendo el 99% de ellos, provenientes de países de mediano y bajo ingreso económico (2).

En el Perú, según el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, la segunda causa más frecuente de infección respiratoria en niños es la infección por VSR. (3). Asimismo, un estudio realizado en el Instituto Nacional de Salud del Niño reportó que el 80% de las infecciones respiratorias de causa viral en niños correspondieron al VSR y de ellas el 80% requirieron hospitalización (4).

Debido a la carga de enfermedad de la infección por VSR, se han desarrollado estudios para evaluar la eficacia y seguridad de vacunas y anticuerpos monoclonales contra este virus. El desarrollo de estas intervenciones ha tomado como principal diana cuatro proteínas de superficie en el VSR (Glicoproteína [G], de fusión [F], de matriz [M] y la pequeña proteína hidrofóbica [SH]) (5). Entre ellas, la proteína de fusión [F] se destaca por ser la más frecuentemente abordada en los ensayos clínicos que evalúan estas vacunas.

Previamente, en 2022, el Centro de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto Nacional de Salud de Perú, elaboró una Nota Técnica denominada “Eficacia y seguridad de las vacunas candidatas contra el Virus Sincitial Respiratorio” (6), en la cual se hace mención de cinco potenciales vacunas para la prevención primaria en enfermedades respiratorias por VSR; no obstante, de las vacunas mencionadas, solo una de ellas tenía como población objetivo la aplicación de a gestantes (7). En dicho informe, se reportó que los datos disponibles de la eficacia y seguridad de la vacuna contra el VSR para aplicación en gestantes aún eran incipientes y se esperaban datos a mayores tiempos de seguimiento.

Respecto al mecanismo de acción de la vacuna contra VSR, se hipotetiza que la aplicación en gestantes produciría inmunidad pasiva en sus recién nacidos a través del paso de anticuerpos por vía transplacentaria (8). De los ensayos clínicos que siguen estas intervenciones, dos han concluido la Fase III (7,9) y una de las intervenciones fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, siendo integrada al calendario de vacunación de algunos países como Estados Unidos y España (10).

II. OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la vacuna contra el Virus Sincitial Respiratorio en gestantes de 32 a 36 semanas de gestación.

III. METODOLOGÍA

1. Pregunta PICO validada

¿Cuál es la eficacia y seguridad de la vacuna contra el Virus Sincitial Respiratorio en gestantes de 32 a 36 semanas de gestación?

Tabla 01. Pregunta PICO validada

Población	Gestantes de 32 a 36 semanas de gestación
Intervención	Vacuna contra el Virus Sincitial Respiratorio (VSR)
Comparador	Placebo
Desenlaces	**Eficacia**: • Enfermedad grave del tracto respiratorio inferior asociada al VSR que requirió asistencia médica, en el infante (seguimiento: 90 y 180 días posteriores al nacimiento). • Enfermedad, de cualquier grado de severidad, del tracto respiratorio inferior asociada al VSR que requirió asistencia médica, en el infante (seguimiento: 90 y 180 días posteriores al nacimiento). • Enfermedad, de cualquier grado de severidad, del tracto respiratorio inferior de cualquier causa que requirió asistencia médica, en el infante (seguimiento: 90, 180 y 360 días posteriores al nacimiento). • Hospitalización en el infante debido a infección por VSR (seguimiento: 90, 180 y 360 días posteriores al nacimiento). • Mortalidad global en el infante (seguimiento: 24 meses). **Seguridad**: • Eventos adversos serios en el infante. (seguimiento: 30 días) • Complicaciones durante la gestación o parto en el infante (seguimiento: 30 días). • Eventos adversos serios en la gestante (seguimiento: 30 días). • Eventos de reactogenicidad: locales y sistémicos (seguimiento: 7 días). • Complicaciones durante la gestación o el parto en la gestante (seguimiento: 30 días).

2. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre eficacia y seguridad de la vacuna contra el VSR en gestantes de 32 a 36 semanas de gestación, se construyeron estrategias de búsqueda en las bases de datos Medline/PubMed, Scopus, Cochrane y LILACS. La última fecha de búsqueda fue el 05 de abril de 2024. Asimismo, se verificó los estudios incluidos en la nota técnica que antecedió a la presente revisión rápida.

Las estrategias de búsqueda detalladas para para las diferentes bases de datos pueden ser consultadas en el **Anexo 01.**

3. Criterios de elegibilidad

Criterios de Inclusión

- Revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) en fase III o IV.
- ECA en fase III o IV que consideren un grupo comparador y que respondan directamente la pregunta de investigación planteada.
- Estudios que se encuentren disponibles en texto completo en inglés y/o español
- Estudios sobre una vacuna que se encuentre aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA).

Criterios de Exclusión

- Artículos tipo cartas al editor, reportes de caso, revisiones narrativas, comentarios, editoriales, y resúmenes de congresos.
- Estudios que incluyan poblaciones diferentes a la población objetivo de la pregunta PICO.
- Estudios de costo – efectividad.

No se realizó restricción por tiempo de publicación.

4. Selección de evidencia y extracción de datos

El proceso de selección de evidencia y extracción de datos fue desarrollado por un solo revisor.

Posterior a la identificación de estudios en cada base de datos, se procedió a su descarga en formato RIS o CSV, según corresponda. Luego se exportó a la plataforma electrónica Rayyan (https://www.rayyan.ai/) para remover los artículos duplicados y realizar el primer tamizaje según lectura de título y/o resumen de texto.

Seguido de ello, se procedió a la lectura a texto completo de los artículos potencialmente relevantes identificados en la fase previa. Finalmente se realizó la búsqueda de las intervenciones (vacunas), identificadas de los estudios seleccionados, en la página web “Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos” de la FDA para verificar su aprobación por la institución (11).

La identificación, tamizaje de registros o artículos, elegibilidad y detalles del proceso de selección se presentan bajo el diagrama de flujo PRISMA en el **Anexo 02**. Complementariamente, la lista de estudios excluidos se muestra en el **Anexo 03.**

5. Evaluación de calidad de la evidencia o riesgos de sesgos

La valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el presente informe fue realizada por un evaluador aplicando las herramientas:

- *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews-2* (AMSTAR-2) para la evaluación de RS con o sin metaanálisis (12)
- *Risk of Bias 1.0 Tool (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane para la evaluación de Ensayos Clínicos* (13). Este considera los siguientes dominios:
    - Generación de secuencia aleatoria
    - Ocultamiento de la asignación
    - Cegamiento de participantes y personal
    - Cegamiento de la evaluación de resultados
    - Datos incompletos de resultados

- Reporte selectivo de desenlaces
- Otras fuentes de sesgo.

Se evaluó el riesgo de sesgo para cada uno de los desenlaces propuestos en la pregunta PICO.

6. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE (14).

La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja o muy baja.

Si la evidencia para un desenlace proviene de ECAs, la valoración comienza con un nivel de certeza de la evidencia alto, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias sean las limitaciones en estos cinco aspectos: 1) riesgo de sesgo, 2) inconsistencia, 3) evidencia indirecta, 4) imprecisión, y 5) sesgo de publicación. Por otro lado, si la evidencia para un desenlace proviene de estudios observacionales, la valoración comienza con un nivel de certeza de la evidencia bajo, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias sean las limitaciones en los cinco aspectos mencionados previamente. Sin embargo, en caso no se presenten limitaciones en dicha evaluación, la certeza de evidencia puede aumentar dependiendo de la valoración de los siguientes dominios: 1) tamaño de efecto de gran magnitud, 2) gradiente dosis-respuesta y 3) efecto de los potenciales factores de confusión residual.

La interpretación de los niveles de certeza de evidencia se detalla en la **Tabla 02**.

Tabla 02. Definiciones de los niveles de certeza de la evidencia para los desenlaces y las recomendaciones según la metodología GRADE

Nivel de certeza de la evidencia	Significado y fraseo
Certeza del resultado de un desenlace	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. *"Al dar la intervención en lugar del comparador,* ***estamos seguros que*** *…"*
Moderada (⊕⊕⊕◯)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente. *"Al dar la intervención en lugar del comparador,* ***probablemente*** *…"*

Baja (⊕⊕◯◯)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente. "*Al dar la intervención en lugar del comparador,* ***podría ser que*** *…*"
Muy baja (⊕◯◯◯)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios. "*Al dar la intervención en lugar del comparador,* ***la evidencia es muy incierta sobre*** *…*"

IV. RESULTADOS

Se identificaron 526 citaciones en las cuatro bases de datos mencionadas. Luego de la eliminación de duplicados, tamizaje de títulos y resúmenes, lectura de texto completo y verificación de la aprobación intervención por la FDA, se seleccionó un estudio correspondiente a un ECA dirigido a la evaluación de eficacia y seguridad de una vacuna contra el Virus Sincitial Respiratorio aplicado en gestantes.

IV.1. Características del estudio incluido

Kampmann et al. (2023) (7) realizaron un ECA (estudio MATISSE) doble ciego, fase III, multicéntrico en 18 países. Los autores incluyeron a mujeres embarazadas que se encontraban entre las semanas 24 y 36 de gestación, las cuales fueron aleatorizadas con una proporción de 1:1, a recibir la vacuna bivalente contra el Virus Sincitial Respiratorio, que actúa en la proteína F de perfusión (RSVpreF), ó a recibir placebo. La vacuna se administró por vía intramuscular, con una única dosis de 120 µg (60 µg VSR-A y 60 µg VSR-B). Respecto a la población, si bien el ECA incluye gestantes que se encuentran entre las semanas 24 y 36 de gestación, es importante mencionar que la vacuna evaluada en este estudio fue aprobada por FDA solo para gestantes que se encuentren entre las 32 a 36 semanas de gestación (15).

Los desenlaces primarios del ECA fueron la incidencia de enfermedad grave y de cualquier grado de severidad del Tracto Respiratorio Inferior (TRI) asociada al VSR que requirió asistencia médica, en el infante a los 90, 120, 150 y 180 días posteriores al nacimiento. Por otro lado, los desenlaces secundarios fueron hospitalización en el infante debido a infección por VSR; incidencia de enfermedad, de cualquier grado de severidad, del TRI que requirió asistencia médica, de cualquier causa, en el infante; incidencia de enfermedad, de cualquier grado de severidad, del TRI asociada al VSR que requirió asistencia médica, en el infante; entre otros.

Los autores expresaron la eficacia de la vacuna (VE) como la reducción del Riesgo Relativo (RR) y sus intervalos de confianza al 99.5% (IC 99.5%) o 97.58% (IC 97.58%) de forma porcentual (1-RR). Además, explicitaron puntos de corte para definir el "éxito" en la eficacia, el cual fue de 20% y 0% para los desenlaces primarios y secundarios, respectivamente. Es decir, cuando el límite inferior del intervalo de confianza superó el valor de 20% para los desenlaces primarios y superó al 0% para los desenlaces secundarios, se consideró "éxito en la eficacia" **(Tabla 03).**

Tabla 03. Característica del ensayo clínico incluido para evaluación de eficacia y seguridad

Característica	Descripción	
Autor, año	Kampmann, 2023 (Inicio: junio 2020 - Fin de reclutamiento: octubre 2022 - Fin de seguimiento: octubre 2023)	
Denominación	NCT04424316 - MATISSE	
Diseño	Ensayo Clínico Aleatorizado - Fase III, Doble ciego	
Lugar de intervención	Multicéntrico: Argentina, Australia, Brasil, Canadá, Chile, Dinamarca, Finlandia, Gambia, Japón, República de Corea, México, Países Bajos, Nueva Zelanda, Africa del Sur, España, Taiwan, China, Estados Unido.	
Muestra	**Gestantes: 7358** Intervención → 3682 Placebo → 3676	**Infantes: 7128** Intervención → 3570 Placebo → 3558
Criterios de Elegibilidad	Edad: ≥ 18 and ≤ 49 años Edad gestacional: 24 a 36 SEG Gestaciones únicas, no complicadas No riesgo incrementado conocido de complicación	Infante de madre que recibió la vacuna o placebo al menos 14 días antes del parto. Infante que no recibió palivizumab u otro anticuerpo monoclonal contra VSR. Infante que no recibió transfusiones de más de 20 ml/kg de cualquier producto sanguíneo en <180 días.
Intervención	Vacuna contra el Virus Sincitial Respiratorio (RSVpreF) Aplicación: Intramuscular Dosis: 120 ug (60 ug RSV-A y 60 RSV-B)	
Desenlaces de eficacia	Desenlaces primarios en el infante: Incidencia de enfermedad grave del TRI asociada al VSR que requirió asistencia médica, en el infante. Incidencia de enfermedad, de cualquier grado de severidad, del TRI asociada al VSR que requirió asistencia médica, en el infante. Desenlaces secundarios en el infante: Hospitalización en el infante debido a infección por VSR Incidencia de enfermedad, de cualquier grado de severidad, del TRI que requirió asistencia médica, de cualquier causa, en el infante. Incidencia de enfermedad, de cualquier grado de severidad, del TRI asociada al VSR que requirió asistencia médica, en el infante, por grupo (VSR-A y VSR-B)	
Desenlaces de seguridad	En el infante: Eventos adversos (Incluye complicaciones durante la gestación o parto*) Eventos adversos serios Afecciones médicas crónicas recién diagnosticadas (Inmunológicas: eccema, asma, dermatitis, etc.)	

	En la gestante: Eventos de reactogenicidad (locales y sistémicas) Eventos adversos (Incluye complicaciones durante la gestación o parto*) Eventos adversos serios * Este desenlace fue reportado en el estudio como la presencia de condiciones en el embarazo, parto y periparto (Infante: Bajo peso al nacer, ictericia neonatal, cefalohematoma, etc. | Gestante: preeclampsia, hemorragia postparto, parto prematuro)

Definición operacional de los desenlaces primarios de eficacia:

- Enfermedad grave del TRI asociada al VSR que requirió asistencia médica, en el infante:
  - ❖ Infección del TRI que requirió asistencia médica, que contó con un resultado de reacción de cadena de polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) para VSR positivo y presentó alguno de los siguientes signos:
    - Respiración Rápida (RR ≥ 70 rpm para < 2 meses de edad, ≥ 60 rpm para 2–< 12 meses de edad, o ≥ 50 rpm para 12–24 meses de edad)
    - SpO2 < 93%
    - Cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica (invasiva o no invasiva)
    - Ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por > 4 horas y/o falta de respuesta/inconsciente.

- Enfermedad, de cualquier grado de severidad, del TRI asociada al VSR que requirió asistencia médica, en el infante.
  - ❖ Infección del TRI que requirió asistencia médica, que contó con un resultado de PCR para VSR positivo y presentó alguno de los siguientes signos:
    - Respiración rápida (RR ≥ 60 rpm para < 2 meses de edad, ≥ 50 rpm para 2–< 12 meses de edad, o ≥ 40 rpm para 12–24 meses de edad)
    - SpO2 < 95% y/o tirajes intercostales.

- Eventos adversos en el infante y la gestante:
  - ❖ Cualquier ocurrencia médica del participante del estudio asociado temporalmente al uso de la intervención, esté o no relacionado a la intervención del estudio.
  - ❖ Puede ser cualquier signo, síntomas o enfermedad temporalmente asociado con el uso de la intervención del estudio.

- Eventos adversos serios en el infante y la gestante:
  - ❖ Evento que esté definido como evento adverso mencionado en el punto anterior y requiera hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, o resulte en una situación amenazante para la vida o muerte, o discapacidad, o anormalidad o defecto congénito en el infante.

IV.2. Calidad metodológica y riesgo de sesgo del estudio incluido.

En relación al sesgo de selección, el estudio MATISSE, usó un Sistema de Tecnología de Respuesta Interactiva (basada en Web) para realizar la aleatorización de las gestantes. Inicialmente el coordinador del estudio ingresó los datos de identificación de la participante al programa, luego dicho programa realizó la aleatorización y brindó al coordinador información correspondiente sobre la asignación de vacuna, número de aleatorización y número de contenedor de la vacuna. El protocolo del estudio menciona

que el coordinador estuvo cegado durante toda duración del estudio. De acuerdo con lo mencionado se consideró como bajo riesgo de sesgo de selección, en términos de aleatorización y ocultamiento de la asignación para todos los desenlaces de eficacia y seguridad en el infante y la gestante.

El estudio se presenta como un ensayo clínico doble ciego que considera cegamiento de las participantes, el personal médico asistencial, personal encargado de tomar las muestras de PCR para identificación de VSR e investigadores que formaban parte del grupo *Sponsor* (Pfizer) quienes realizaron el análisis de los desenlaces; no obstante, el personal encargado de la dispensación del producto de intervención no estuvo cegado a pesar de haber sido limitada la interacción entre él y las gestantes. Dicho escenario conlleva a considerar un alto riesgo de sesgo de realización, por ausencia de enmascaramiento del personal, para todos los desenlaces de eficacia y seguridad ya que pudo haberse presentado cuidados diferenciados al momento de la administración de la vacuna; y bajo riesgo de sesgo de detección.

Por otro lado, el estudio reportó sus datos tempranamente ante beneficios obtenidos en el desenlace “Enfermedad grave del tracto respiratorio inferior asociada al VSR que requirió asistencia médica, en el infante” (13 meses antes de concluir el seguimiento de las gestantes e infantes). La información presentada correspondió a un análisis interino pre especificado que incluyó la información del 85% de los participantes a quienes se les podía evaluar los desenlaces hasta los 90 (96% de infantes), 180 (79% de infantes) y 360 (46% de infantes) días. Con ello se evidenció una ausencia de datos para los desenlaces que se midieron a los 180 y 360 días de seguimiento; sin embargo, para todos los desenlaces, los datos fueron incompletos en la misma proporción para el grupo intervención y grupo placebo. Por ello, se consideró riesgo de sesgo de desgaste poco claro. Adicionalmente, el estudio reportó todos los desenlaces abordados en el protocolo inicial, por lo que se considera un bajo riesgo de sesgo de notificación por reporte selectivo de resultados.

Finalmente, se concluye en riesgo de sesgo serio ante la falta de cegamiento del personal encargado de la dispensación y aplicación de la vacuna o placebo, y por reporte temprano de resultados.

Los detalles de la evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta RoB 1.0 se encuentran en el **Anexo 04.**

IV.3. Certeza de la evidencia.

La certeza de la evidencia para todos los desenlaces varío de moderada a baja. Los motivos principales por los que se disminuyeron niveles de certeza fueron por limitaciones serias en el riesgo de sesgo, debido al riesgo de sesgo en la realización por una falta de cegamiento del personal encargado de la dispensación y administración de la vacuna o placebo; y debido al reporte temprano de resultados por beneficios obtenidos; y limitaciones serias en la imprecisión, debido a que los eventos fueron escasos en algunos desenlaces y los intervalos de confianza se consideraron amplios. La tabla de evidencia (SoF) de GRADE explicita la certeza por cada desenlace y el motivo de dicha calificación (**Tabla 04**).

V. PRINCIPALES HALLAZGOS

A continuación, se presentan los resultados reportados por el estudio MATISSE para los desenlaces de interés de la PICO de la presente revisión rápida. Los resultados respecto a la eficacia de la vacuna se presentan como fueron reportados por el ECA; Sin embargo, los efectos expresados como Riesgos Relativos (RR) y sus respectivos

intervalos de confianza, al 99.5% (IC 95%) para los desenlaces primarios de eficacia medidos a los 90 días, al 97.58% (IC 97.58%) para los desenlaces primarios de eficacia medidos a los 180 días, al 99.17% (IC 99.17%) para los desenlaces secundarios de eficacia y al 95% (IC 95%) para los desenlaces de seguridad, se detallan en el **Anexo 05**.

Desenlaces en el Infante

Enfermedad grave del tracto respiratorio inferior asociada al VSR que requirió asistencia médica, en el infante:

90 días de seguimiento posteriores al nacimiento

La incidencia de enfermedad grave del tracto respiratorio inferior asociada al VSR que requirió asistencia médica fue de 0.2% (6/3495) en infantes de madres que recibieron la vacuna y de 0.9% (33/3480) en infantes de madres que recibieron placebo. La eficacia de la vacuna fue del 81.8% (IC 99.5%: 40.6 a 96.3) este resultado fue estadísticamente significativo y cumplió el criterio de éxito de eficacia según los autores (IC > 20%). Es decir, podría ser que el efecto de la vacuna RSVpreF en comparación con el placebo, disminuya en 8 (IC 99.5%: 4 a 9) casos de enfermedad grave del TRI por cada 1000 infantes a los 90 días de seguimiento posterior al nacimiento.

180 días de seguimiento posteriores al nacimiento

La incidencia de enfermedad grave del tracto respiratorio inferior asociada al VSR que requirió asistencia médica fue de 0.5% (19/3495) en infantes de madres que recibieron la vacuna y de 1.8% (62/3480) en infantes de madres que recibieron placebo. La eficacia de la vacuna fue del 69% (IC 97.58%: 44.3 a 84.1) este resultado fue estadísticamente significativo y cumplió el criterio de éxito de eficacia según los autores (IC > 20%). Es decir, podría ser que el efecto de la vacuna RSVpreF en comparación con el placebo, disminuya en 12 (IC 97.58%: 7 a 15) casos de enfermedad grave del TRI asociada al VSR que requirió asistencia médica por cada 1000 infantes a los 180 días de seguimiento posterior al nacimiento.

Para este desenlace, la certeza de evidencia fue considerada baja en ambos tiempos de seguimiento, siendo penalizado en dos niveles por riesgo de sesgo serio por falta de cegamiento del personal encargado de la dispensación y administración de la vacuna o placebo y por reporte temprano de resultados por beneficios obtenidos; y por imprecisión seria al evidenciar pocos eventos e intervalos de confianza amplios en ambos grupos de evaluación.

Enfermedad, de cualquier grado de severidad, del tracto respiratorio inferior asociada al VSR que requirió asistencia médica, en el infante:

90 días de seguimiento posteriores al nacimiento

La incidencia de enfermedad, de cualquier grado de severidad, del tracto respiratorio inferior asociada al VSR que requirió asistencia médica fue de 0.7% (24/3495) en infantes de madres que recibieron la vacuna y de 1.6% (56/3480) en infantes de madres que recibieron placebo. La eficacia de la vacuna fue del 57.1% (IC 99.5%: 14.7 a 79.8) este resultado fue estadísticamente significativo; no obstante, no cumplió el criterio de éxito de eficacia según los autores (IC > 20%). Por tal, podría ser que el efecto de la vacuna RSVpreF en comparación con el placebo, disminuya en 9 (IC 99.5%: 3 a 13) casos de enfermedad, de cualquier grado de severidad, del TRI asociada al VSR que

requirió asistencia médica por cada 1000 infantes a los 90 días de seguimiento posterior al nacimiento.

180 días de seguimiento posteriores al nacimiento

La incidencia de enfermedad, de cualquier grado de severidad, del tracto respiratorio inferior asociada al VSR que requirió asistencia médica fue de 1.6% (57/3495) en infantes de madres que recibieron la vacuna y de 3.4% (117/3480) en infantes de madres que recibieron placebo. La eficacia de la vacuna fue del 51.3% (IC 97.58%: 29.4 a 66.8) este resultado fue estadísticamente significativo y cumplió el criterio de éxito de eficacia según los autores (IC > 20%). Por tal, podría ser que el efecto de la vacuna RSVpreF en comparación con el placebo, disminuya en 17 (IC 97.58%: 9 a 23) casos de enfermedad, de cualquier grado de severidad, del TRI asociada al VSR que requirió asistencia médica por cada 1000 infantes a los 180 días de seguimiento posterior al nacimiento.

Para este desenlace, la certeza de evidencia fue considerada baja en ambos tiempos de seguimiento, siendo penalizado en dos niveles por riesgo de sesgo serio por falta de cegamiento del personal encargado de la dispensación y administración de la vacuna o placebo y por reporte temprano de resultados por beneficios obtenidos; y por imprecisión seria al evidenciar pocos eventos e intervalos de confianza amplios en ambos grupos de evaluación.

Enfermedad, de cualquier grado de severidad, del tracto respiratorio inferior de cualquier causa que requirió asistencia médica, en el infante:

90 días de seguimiento posteriores al nacimiento

La incidencia de enfermedad, de cualquier grado de severidad, del tracto respiratorio inferior de cualquier causa que requirió asistencia médica fue de 5.3% (186/3495) en infantes de madres que recibieron la vacuna y de 5.7% (200/3480) en infantes de madres que recibieron placebo. La eficacia de la vacuna fue del 7% (IC 99.17%: -22.3 a 29.3) este resultado no fue estadísticamente significativo ni cumplió el criterio de éxito de eficacia según los autores (IC > 0%).

180 días de seguimiento posteriores al nacimiento

La incidencia de enfermedad, de cualquier grado de severidad, del tracto respiratorio inferior de cualquier causa que requirió asistencia médica fue de 11.2% (392/3495) en infantes de madres que recibieron la vacuna y de 11.6% (402/3480) en infantes de madres que recibieron placebo. La eficacia de la vacuna fue del 2.5% (IC 99.17%: -17.9 a 19.4) este resultado no fue estadísticamente significativo ni cumplió el criterio de éxito de eficacia según los autores (IC > 0%).

360 días de seguimiento posteriores al nacimiento

La incidencia de enfermedad, de cualquier grado de severidad, del tracto respiratorio inferior de cualquier causa que requirió asistencia médica fue de 14.4% (504/3495) en infantes de madres que recibieron la vacuna y de 15.3% (531/3480) en infantes de madres que recibieron placebo. La eficacia de la vacuna fue del 5.1% (IC 99.17%: -12.1 a 19.6) este resultado no fue estadísticamente significativo ni cumplió el criterio de éxito de eficacia según los autores (IC > 0%).

Para este desenlace, la certeza de evidencia fue considerada moderada en los tres tiempos de seguimiento, siendo penalizado en un nivel por riesgo de sesgo serio por falta de cegamiento del personal encargado de la dispensación y administración de la vacuna o placebo y por reporte temprano de resultados por beneficios obtenidos.

Hospitalización del infante debido a infección por VSR:

90 días de seguimiento posteriores al nacimiento

La hospitalización debido a infección por VSR fue de 0.3% (10/3495) en infantes de madres que recibieron la vacuna y de 0.9% (31/3480) en infantes de madres que recibieron placebo. La eficacia de la vacuna fue del 67.7% (IC 99.17%: 15.9 a 89.5) este resultado fue estadísticamente significativo y cumplió el criterio de éxito de eficacia según los autores (IC > 0%). Por tal, podría ser que el efecto de la vacuna RSVpreF en comparación con el placebo, disminuya en 6 (IC 99.17%: 1 a 8) casos de hospitalización del infante debido a infección por VSR por cada 1000 infantes a los 90 días de seguimiento posterior al nacimiento.

180 días de seguimiento posteriores al nacimiento

La hospitalización debido a infección por VSR fue de 0.5% (19/3495) en infantes de madres que recibieron la vacuna y de 1.3% (44/3480) en infantes de madres que recibieron placebo. La eficacia de la vacuna fue del 56.8% (IC 99.17%: 10.1 a 80.7) este resultado fue estadísticamente significativo y cumplió el criterio de éxito de eficacia según los autores (IC > 0%). Por tal, podría ser que el efecto de la vacuna RSVpreF en comparación con el placebo, disminuya en 7 (IC 99.17%: 1 a 8) casos de hospitalización en el infante debido a infección por VSR por cada 1000 infantes a los 180 días de seguimiento posterior al nacimiento.

360 días de seguimiento posteriores al nacimiento

La hospitalización debido a infección por VSR fue de 1.1% (38/3495) en infantes de madres que recibieron la vacuna y de 1.6% (57/3480) en infantes de madres que recibieron placebo. La eficacia de la vacuna fue del 33.3% (IC 99.17%: –17.6 a 62.9) este resultado no fue estadísticamente significativo ni cumplió el criterio de éxito de eficacia según los autores (IC > 0%).

Para este desenlace, la certeza de evidencia fue considerada baja en ambos tiempos de seguimiento, siendo penalizado en dos niveles por riesgo de sesgo serio por falta de cegamiento del personal encargado de la dispensación y administración de la vacuna o placebo y por reporte temprano de resultados por beneficios obtenidos; y por imprecisión al evidenciar pocos eventos e intervalos de confianza amplios en ambos grupos de evaluación.

Mortalidad global en el infante

24 meses de seguimiento posteriores al nacimiento

Los autores reportaron una muerte, asociado al VSR, a los 120 días de seguimiento correspondiente a infante de madre que recibió placebo. No se reportaron muertes asociado al VSR en entre los infantes de madres que recibieron la vacuna RSVpreF.

Eventos adversos serios en el infante.

30 días de seguimiento posteriores al nacimiento

La incidencia de eventos adversos serios fue de 15.5% (553/3568) en infantes de madres que recibieron la vacuna y de 15.6% (541/3568) en infantes de madres que recibieron placebo. El RR estimado fue de 1.02 (IC 95%: 0.91 a 1.14) y la diferencia absoluta de riesgos fue de +0.3% (IC 95%: -1.4% a +2.1%). Este resultado no fue estadísticamente significativo. La certeza de evidencia fue considerada moderada,

penalizada en un nivel por riesgo de sesgo serio debido a una falta de cegamiento del personal encargado de la dispensación y administración de la vacuna o placebo y por reporte temprano de resultados por beneficios obtenidos.

Complicaciones durante la gestación o parto en el infante. (Seguimiento: 30 días)

30 días de seguimiento posteriores al nacimiento

La incidencia de complicaciones durante la gestación o parto fue de 16.8% (600/3568) en infantes de madres que recibieron la vacuna y de 15.6% (554/3558) en infantes de madres que recibieron placebo. El RR estimado fue de 1.25 (IC 95%: 1.12 a 1.39) y la diferencia absoluta de riesgos fue de +3.9% (IC 95%: +1.9% a +6.1 %). Este resultado fue estadísticamente significativo y la certeza de evidencia fue considerada como moderada, siendo penalizada en un nivel por riesgo de sesgo serio debido a una falta de cegamiento del personal encargado de la dispensación y administración de la vacuna o placebo y por reporte temprano de resultados por beneficios obtenidos. Por tal, probablemente efecto de la vacuna RSVpreF en comparación con el placebo aumente en 39 (IC 95%: -19 a 61) casos de complicaciones durante la gestación o parto en el infante, por cada 1000 infantes a los 30 días de seguimiento posterior al nacimiento

Es preciso mencionar que las complicaciones durante la gestación o parto en el infante fueron abordadas como las condiciones ocurridas durante este periodo dentro de la calificación de eventos adversos, dichos eventos que comprenden condiciones médicas como ictericia neonatal, parto prematuro, bajo peso al nacer, etc. no fueron atribuidas al efecto de la vacunación según los autores.

Desenlaces en la gestante

Eventos adversos serios en la gestante. (Seguimiento: 30 días)

30 días de seguimiento posteriores a la aplicación de la intervención

La incidencia de eventos adversos serios fue de 4.2% (155/3682) en gestantes que recibieron la vacuna y de 3.7% (136/3675) gestantes que recibieron placebo. El RR estimado fue de 1.14 (IC 95%: 0.91 a 1.43) y la diferencia absoluta de riesgos fue de +0.5% (IC 95%: -0.3% a +1.6%). Este resultado no fue estadísticamente significativo. La certeza de evidencia fue considerada moderada, penalizada en un nivel por riesgo de sesgo serio debido a una falta de cegamiento del personal encargado de la dispensación y administración de la vacuna o placebo y por reporte temprano de resultados por beneficios obtenidos.

Complicaciones durante la gestación o el parto en la gestante:

30 días de seguimiento posteriores a la aplicación de la intervención

La incidencia de complicaciones durante la gestación o parto fue de 7% (256/3682) gestantes que recibieron la vacuna y de 6.2% (554/3675) en gestantes que recibieron placebo. El RR estimado fue de 1.12 (IC 95%: 0.94 a 1.33) y la diferencia absoluta de riesgos fue de +0.7% (IC 95%: -0.4% a +2.0%). Este resultado no fue estadísticamente significativo y la certeza de evidencia fue considerada como moderada, siendo penalizada en un nivel por riesgo de sesgo serio debido a una falta de cegamiento del personal encargado de la dispensación y administración de la vacuna o placebo y por reporte temprano de resultados por beneficios obtenidos.

Evento de reactogenicidad Local - Dolor en sitio de inyección:

7 días de seguimiento posteriores a la aplicación de la intervención

La incidencia del evento de reactogenicidad local más frecuente (dolor en el sitio de inyección) fue de 40.9% (1507/3682) en gestantes que recibieron la vacuna y de 10% (368/3675) en gestantes que recibieron placebo. El Riesgo Relativo estimado fue de 4.09 (IC 95%: 3.68 a 4.54) y la diferencia absoluta de 30.9% (IC 95%: 27% a 35.5%). Este resultado fue estadísticamente significativo. La certeza de evidencia fue considerada moderada, siendo penalizada en un nivel por riesgo de sesgo serio debido a una falta de cegamiento del personal encargado de la dispensación y administración de la vacuna o placebo y por reporte temprano de resultados por beneficios obtenidos. Por ello, probablemente efecto de la vacuna RSVpreF en comparación con el placebo aumente en 309 (IC95%: 268 a 354) casos reactogenicidad local (dolor en el sitio de inyección) por cada 1000 gestantes que se encuentre entre las 24 y 36 semanas de gestación.

Evento de reactogenicidad Sistémico - Fatiga:

7 días de seguimiento posteriores a la aplicación de la intervención

La incidencia del evento de reactogenicidad sistémica tipo fatiga fue de 46% (1694/3682) en gestantes que recibieron la vacuna y de 44% (1617/3675) en gestantes que recibieron placebo. El Riesgo Relativo estimado fue de 1.05 (IC 95%: 0.99 a 1.10) y la diferencia absoluta de 2.2% (IC 95%: -0.4% a 4.4%). Este resultado no fue estadísticamente significativo y la certeza de evidencia fue considerada moderada, siendo penalizada en un nivel por riesgo de sesgo serio debido a una falta de cegamiento del personal encargado de la dispensación y administración de la vacuna o placebo y por reporte temprano de resultados por beneficios obtenidos.

Evento de reactogenicidad Sistémico - Cefalea:

7 días de seguimiento posteriores a la aplicación de la intervención

La incidencia del evento de reactogenicidad sistémica tipo cefalea fue de 31% (1141/3682) en gestantes que recibieron la vacuna y de 28% (1029/3675) en gestantes que recibieron placebo. El Riesgo Relativo estimado fue de 1.11 (IC 95%: 1.03 a 1.19) y la diferencia absoluta de 3.1% (IC 95%: 0.8% a 5.3%). Este resultado no fue estadísticamente significativo y la certeza de evidencia fue considerada moderada, siendo penalizada en un nivel por riesgo de sesgo serio debido a una falta de cegamiento del personal encargado de la dispensación y administración de la vacuna o placebo y por reporte temprano de resultados por beneficios obtenidos.

Tabla 04. Tabla de resumen de evidencia (tabla SoF) de GRADE

Población: Gestantes de 32 a 36 semanas de gestación, con parto único, sin riesgo obstétrico, sin riesgo conocido incrementado para complicaciones.
Intervención: Vacuna bivalente de perfusión F contra el virus sincitial respiratorio (RSVpreF).
Comparador: Placebo.
Bibliografía por desenlace: Todos los desenlaces corresponden al ECA fase III de Kampmann et al. (MATISSE).

INFANTE							
Desenlaces de Eficacia Primarios	Tiempo de seguimiento	**Intervención** RSVpreF n=3495	**Comparación** Placebo n=3480	Efecto relativo (IC 99.5%, 90 días) (IC 97.58%, 180 días)	Diferencia absoluta (IC 99.5%, 90 días) (IC 97.58%, 180 días)	Certeza de evidencia	Interpretación
Enfermedad grave del tracto respiratorio inferior (TRI) asociada al VSR que requirió asistencia médica, en el infante	90 días posterior al nacimiento	6/3495 (0.2%)	33/3480 (0.9%)	VE 81.8 (40.6 a 96.3)	-0.8% (-0.9% a -0.4%) 8 menos por 1000 (de 9 menos a 4 menos)	⊕⊕◯◯ Baja[a, b]	Podría ser que la vacuna RSVpreF versus placebo, disminuya en 8 (IC 99.5%: 4 a 9) casos de enfermedad grave del TRI asociada al VSR que requirió asistencia médica por cada 1000 infantes a los 90 días de seguimiento posterior al nacimiento.
	180 días posterior al nacimiento	19/3495 (0.5%)	62/3480 (1.8%)	VE 69.4 (44.3 a 84.1)	-1.2% (-1.5% a -0.7%) 12 menos por 1000 (de 15 menos a 7 menos)	⊕⊕◯◯ Baja[a, b]	Podría ser que la vacuna RSVpreF versus placebo, disminuya en 12 (IC 97.58%: 7 a 15) casos de enfermedad grave del TRI asociada al VSR que requirió asistencia médica por cada 1000 infantes a los 180 días de seguimiento posterior al nacimiento.

Enfermedad, de cualquier grado de severidad, del tracto respiratorio inferior (TRI) asociada al VSR que requirió asistencia médica, en el infante	90 días posterior al nacimiento	24/3495 (0.7%)	56/3480 (1.6%)	VE 57.1 (14.7 a 79.8)	-0.9% (-1.3% a -0.3%) 9 menos por 1000 (de 13 menos a 3 menos)	⊕⊕◯◯ Baja[a, b]	Podría ser que la vacuna RSVpreF versus placebo, disminuya en 9 (IC 99.5%: 3 a 13) casos de enfermedad, de cualquier grado de severidad, del TRI asociada al VSR que requirió asistencia médica por cada 1000 infantes a los 90 días de seguimiento posterior al nacimiento.
	180 días posterior al nacimiento	57/3495 (1.6%)	117/3480 (3.4%)	VE 51.3 (29.4 a 66.8)	-1.7% (-2.3% a -0.9%) 17 menos por 1000 (de 23 menos a 9 menos)	⊕⊕◯◯ Baja[a, b]	Podría ser que la vacuna RSVpreF versus placebo, disminuya en 17 (IC 97.58%: 9 a 23) casos de enfermedad, de cualquier grado de severidad, del TRI asociada al VSR que requirió asistencia médica por cada 1000 infantes a los 180 días de seguimiento posterior al nacimiento.
Desenlaces de Eficacia Secundarios	Tiempo de seguimiento	**Intervención** RSVpreF n=3495	**Comparación** Placebo n=3480	Efecto relativo (IC 99.17%)	Diferencia absoluta (IC 99.17%)	Certeza de evidencia	Interpretación

Enfermedad, de cualquier grado de severidad, del tracto respiratorio inferior (TRI) por cualquier causa, que requirió asistencia médica, en el infante	90 días posterior al nacimiento	186/3495 (5.3%)	200/3480 (5.7%)	VE 7.0 (-22.3 a + 29.3)	-0.4% (-1.7% a +1.2%) 4 menos por 1000 (de 17 menos a 12 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado[a]	Probablemente, la vacuna RSVpreF versus placebo, no modifique la enfermedad, de cualquier grado de severidad, del TRI, por cualquier causa, que requirió asistencia médica en los infantes a los 90 días de seguimiento posterior al nacimiento ya que el resultado no fue estadísticamente significativo ni cumplió el criterio de éxito de eficacia según los autores.
	180 días posterior al nacimiento	392/3495 (11.2%)	402/3480 (11.6%)	VE 2.5 (-17.9 a + 19.4)	-0.3% (-2.2% a +1.9%) 3 menos por 1000 (de 22 menos a 19 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado[a]	Probablemente, la vacuna RSVpreF versus placebo, no modifique la enfermedad, de cualquier grado de severidad, del TRI, por cualquier causa, que requirió asistencia médica en los infantes a los 180 días de seguimiento posterior al nacimiento ya que el resultado no fue estadísticamente significativo ni cumplió el criterio de éxito de eficacia según los autores.
	360 días posterior al nacimiento	504/3495 (14.4%)	531/3480 (15.3%)	VE 5.1 (-12.1 a + 19.6)	-0.8% (-2.9% a +1.5%) 8 menos por 1000 (de 29 menos a 15 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado[a]	Probablemente, la vacuna RSVpreF versus placebo, no modifique la enfermedad, de cualquier grado de severidad, del TRI, por cualquier causa, que requirió asistencia médica en los infantes a los 360 días de seguimiento posterior al nacimiento ya que el resultado no fue estadísticamente significativo ni cumplió el criterio de éxito de eficacia según los autores.

Hospitalización en el infante debido a infección por VSR	90 días posterior al nacimiento	10/3495 (0.3%)	31/3480 (0.9%)	VE 67.7 (15.9 a 89.5)	-0.6% (-0.8% a -0.1%) 6 menos por 1000 (de 8 menos a 1 menos)	⊕⊕◯◯ Baja[a, b]	Podría ser que la vacuna RSVpreF versus placebo, disminuya en 6 (IC 99.17%: 1 a 8) casos de hospitalización en el infante debido a infección por VSR por cada 1000 infantes a los 90 días de seguimiento posterior al nacimiento.
	180 días posterior al nacimiento	19/3495 (0.5%)	44/3480 (1.3%)	VE 56.8 (10.1 a 80.7)	-0.7% (-1.0% a 0.2%) 7 menos por 1000 (de 10 menos a 2 menos)	⊕⊕◯◯ Baja[a, b]	Podría ser que la vacuna RSVpreF versus placebo, disminuya en 7 (IC 99.17%: 2 a 10) casos de hospitalización en el infante debido a infección por VSR por cada 1000 infantes a los 180 días de seguimiento posterior al nacimiento.
	360 días posterior al nacimiento	38/3495 (1.1%)	57/3480 (1.6%)	VE 33.3 (–17.6 a + 62.9)	-0.6% (-1.0% a +0.2%) 6 menos por 1000 (de 10 menos a 2 más)	⊕⊕◯◯ Baja[a, b]	Probablemente, la vacuna RSVpreF versus placebo, no modifique la hospitalización debido a infección por VSR en los infantes, a los 360 días de seguimiento posterior al nacimiento, ya que el resultado no fue estadísticamente significativo ni cumplió el criterio de éxito de eficacia según los autores.
Mortalidad global	24 meses posterior al nacimiento	0/3568 (0%)	1/3558 (<0.01%)	No estimable	No estimable	⊕⊕◯◯ Baja[a, b]	-

Desenlaces de seguridad	Tiempo de seguimiento	**Intervención** RSVpreF n=3568	**Comparación** Placebo n=3558	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de evidencia	Interpretación
Eventos adversos serios en el infante	30 días posterior al nacimiento	553/3568 (15.5%)	541/3558 (15.2%)	RR 1.02 (0.91 a 1.14)	+0.3% (-1.4% a +2.1 %) 3 más por 1000 (de 14 menos a 21 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado[a]	Probablemente, la vacuna RSVpreF versus placebo, no modifique la aparición de eventos adversos serios en el infante, a los 30 días de seguimiento posterior al nacimiento, ya que el resultado no fue estadísticamente significativo.
Complicaciones durante la gestación o parto en el infante.	30 días posterior al nacimiento	600/3568 (16.8%)	554/3558 (15.6%)	RR 1.25 (1.12 a 1.39)	+3.9% (+1.9% a +6.1 %) 39 más por 1000 (de 19 más a 61 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado[a]	Probablemente la vacuna RSVpreF versus placebo, aumente en 39 (IC95%: 19 a 61) casos de complicaciones durante la gestación o parto en el infante, por cada 1000 infantes a los 30 días de seguimiento posterior al nacimiento
GESTANTE							
Desenlaces de seguridad	Tiempo de seguimiento	**Intervención** RSVpreF n=3682	**Comparación** Placebo n=3675	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de evidencia	Interpretación
Eventos adversos serios en la gestante.	30 días posterior a la aplicación de la vacuna	155/3682 (4.2%)	136/3675 (3.7%)	RR 1.14 (0.91 a 1.43)	+0.5% (-0,3% a +1.6 %) 5 más por 1000 (de 3 menos a 16 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado[a]	Probablemente, la vacuna RSVpreF versus placebo, no modifique la aparición de eventos adversos serios en la gestante, a los 30 días de seguimiento posterior a la aplicación de la vacuna, ya que el resultado no fue estadísticamente significativo.
Complicaciones durante la gestación o el	30 días posterior a la aplicación de la	256/3682 (7.0%)	228/3675 (6.2%)	RR 1.12 (0.94 a 1.33)	+0.7% (-0.4% a +2.0 %)	⊕⊕⊕◯ Moderado[a]	Probablemente, la vacuna RSVpreF versus placebo, no modifique la aparición de complicaciones durante la gestación o el parto en la gestante, a

parto en la gestante.	vacuna				7 más por 1000 (de 4 menos a 20 más)		los 30 días de seguimiento posterior a la aplicación de la vacuna, ya que el resultado no fue estadísticamente significativo.
Evento de reactogenicidad Local - Dolor en sitio de inyección	7 días posterior a la aplicación de la vacuna	1507/3682 (40.9%)	368/3675 (10.0%)	RR 4.09 (3.68 a 4.54)	+30.9% (+27% a +35.5 %) 309 más por 1000 (de 268 más a 354 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado[a]	Probablemente la vacuna RSVpreF versus placebo, aumente en 309 (IC95%: 268 a 354) casos de eventos de reactogenicidad locales (Dolor en sitio de inyección), por cada 1000 gestantes a los 7 días de seguimiento posterior a la aplicación de la vacuna.
Evento de reactogenicidad Sistémico - Fatiga	7 días posterior a la aplicación de la vacuna	1694/3682 (46.0%)	1617/3675 (44.0%)	RR 1.05 (0.99 a 1.10)	+2.2% (-0.4% a +4.4 %) 22 más por 1000 (de 4 menos a 44 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado[a]	Probablemente, la vacuna RSVpreF versus placebo, no modifique la aparición de evento de reactogenicidad sistémico (fatiga) en la gestante, a los 7 días de seguimiento posterior a la aplicación de la vacuna, ya que el resultado no fue estadísticamente significativo.
Evento de reactogenicidad Sistémico - Cefalea	7 días posterior a la aplicación de la vacuna	1141/3682 (31.0%)	1029/3675 (28.0%)	RR 1.11 (1.03 a 1.19)	+3.1% (+0.8% a +5.3 %) 31 más por 1000 (de 8 más a 53 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado[a]	Probablemente la vacuna RSVpreF versus placebo, aumente en 31 (IC 95%: 8 a 53) casos de eventos de reactogenicidad sistémicos (cefalea), por cada 1000 gestantes a los 30 días de seguimiento posterior a la aplicación de la vacuna

TRI: Tracto Respiratorio Inferior
EV: Eficacia de la vacuna (RRR= 1-RR)
a. Se disminuyó 1 nivel de evidencia debido al riesgo de sesgo en la realización por una falta de cegamiento del personal encargado de la dispensación y administración de la vacuna o placebo; y debido al reporte temprano de resultados por beneficios obtenidos.
b. Se disminuyó 1 nivel de evidencia por imprecisión, se reporta escasos eventos en ambos grupos de evaluación, además de intervalos de confianza amplios.

VI. CONCLUSIONES

- La pregunta PICO formulada para la presente Revisión Rápida fue la siguiente, **P:** Gestantes de 32 a 36 semanas de gestación; **I:** Vacuna contra el Virus Sincitial Respiratorio; **C:** Placebo; **O:** Eficacia: enfermedad grave y de cualquier grado de severidad del tracto respiratorio inferior (TRI) asociada al VSR que requirió asistencia médica, en el infante a los 90 y 180 días posteriores al nacimiento; enfermedad, de cualquier grado de severidad, del TRI de cualquier causa que requirió asistencia médica, en el infante y hospitalización en el infante debido a infección por VSR con seguimiento a los 90, 180 y 360 días posteriores al nacimiento y mortalidad global en el infante. Seguridad: eventos adversos serios y complicaciones durante la gestación o parto en el infante a los 30 días posteriores al nacimiento; eventos adversos serios y complicaciones durante la gestación o el parto en la gestante a los 30 días posteriores a la aplicación de la vacuna; y eventos de reactogenicidad locales y sistémicos con seguimiento a los 7 días posteriores a la aplicación de la vacuna.

- Se identificó un ECA de fase III (estudio MATISSE) para responder la pregunta PICO de la presente revisión rápida.

- La certeza de evidencia de los desenlaces fue de moderada a baja. La certeza disminuyó debido a limitaciones serias en el riesgo de sesgo por la falta de cegamiento en el personal encargado de administrar la vacuna y debido al reporte temprano de los resultados; e imprecisión seria por la poca cantidad de eventos en algunos desenlaces.

- Respecto a la eficacia, la evidencia reporta que el uso de la vacuna contra el VSR redujo el riesgo de enfermedad grave del TRI asociado al VSR que requirió asistencia médica en los infantes a los 90 días (Eficacia de la vacuna [VE, por sus siglas en inglés]: 81.8%, Intervalo de Confianza [IC] 99.5%: 40.6 a 96.3; es decir 8 casos menos por cada 1000 infantes) y 180 días (VE: 69.4%, IC97.58%: 44.3 a 84.1; es decir 12 casos menos por cada 1000 infantes) de seguimiento (Certeza de evidencia: Baja), y también redujo el riesgo de hospitalización a los 90 días (VE: 67.7%, IC99.17%: 15.9 a 89.5; es decir 6 casos menos por cada 1000 infantes) y 180 días (VE: 56.8%, IC99.17%: 10.1 a 80.7; es decir 7 casos menos por cada 1000 infantes) de seguimiento (Certeza de evidencia: Baja). En contraste, la vacuna no modificó los desenlaces de eficacia restantes.

- Respecto a la seguridad en el infante, no se encontró diferencias estadísticas en el riesgo de eventos adversos serios entre ambos grupos (Certeza de evidencia: Moderada). Las complicaciones reportadas no fueron atribuibles a la vacuna según los autores.

- Respecto a la seguridad en la gestante, no se encontró diferencia en el riesgo de eventos adversos serios ni en los eventos de reactogenicidad sistémicos entre ambos grupos (Certeza de evidencia: Moderada); pero sí se reportó más eventos de reactogenicidad locales en las gestantes que recibieron la vacuna (dolor en sitio de inyección) (Certeza de evidencia: Moderada).

VII. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

LROC formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. AA supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión

preliminar del documento. SG y KH revisaron la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VIII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación con los contenidos de este documento técnico.

IX. FINANCIAMIENTO

La presente revisión fue financiada por el Instituto Nacional de Salud de Perú.

X. REFERENCIAS

1. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, 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. 2 de septiembre de 2017;390(10098):946-58.

2. WHO Preferred Product Characteristics for Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccines [Internet]. [citado 4 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-IVB-17.11

3. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades - CDC Perú. Boletín Epidemiológico SE10 [Internet]. [citado 22 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin_202410_03_160444.pdf

4. Chirinos-Saire Y, Reyna-García R, Aguilar-Huauya E, Santillán-Salas C, Chirinos-Saire Y, Reyna-García R, et al. Virus respiratorios y características clínico-epidemiológicas en los episodios de infección respiratoria aguda. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. enero de 2021;38(1):101-7.

5. Shan J, Britton PN, King CL, Booy R. The immunogenicity and safety of respiratory syncytial virus vaccines in development: A systematic review. Influenza Other Respir Viruses. julio de 2021;15(4):539-51.

6. Centro de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto Nacional de Salud de Perú. NOTA TÉCNICA N° 47-2022: Eficacia y seguridad de las vacunas candidatas contra el Virus Sincitial Respiratorio [Internet]. [citado 18 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/3819357-nota-tecnica-n-47-2022-eficacia-y-seguridad-de-las-vacunas-candidatas-contra-el-virus-sincitial-respiratorio

7. Novavax. A Phase 3, Randomized, Observer-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Immunogenicity and Safety of a Respiratory Syncytial Virus (RSV) F Nanoparticle Vaccine With Aluminum in Healthy Third-trimester Pregnant Women; and Safety and Efficacy of Maternally Transferred Antibodies in Preventing RSV Disease in Their Infants [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 abr [citado 31 de diciembre de 2023]. Report No.: NCT02624947. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02624947

8. de Bruin O, Phijffer E, Ahmadizar F, van der Maas N, Wildenbeest J, Sturkenboom M, et al. Are maternal vaccines effective and safe for mothers and infants? A

systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Glob Health. octubre de 2023;8(10):e012376.

9. Kampmann Beate, Madhi Shabir A., Munjal Iona, Simões Eric A.F., Pahud Barbara A., Llapur Conrado, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. New England Journal of Medicine. 19 de abril de 2023;388(16):1451-64.

10. Commissioner O of the. El virus respiratorio sincitial (VRS). FDA [Internet]. 14 de septiembre de 2023 [citado 7 de abril de 2024]; Disponible en: https://www.fda.gov/consumers/el-covid-19-la-influenza-y-el-virus-respiratorio-sincitial-vrs/el-virus-respiratorio-sincitial-vrs

11. Research C for BE and. Vaccines Licensed for Use in the United States. FDA [Internet]. 17 de enero de 2024 [citado 18 de abril de 2024]; Disponible en: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/vaccines-licensed-use-united-states

12. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. Evidencia, actualizacion en la práctica ambulatoria [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 26 de abril de 2024];21(1). Disponible en: https://www.evidencia.org.ar/index.php/Evidencia/article/view/6834

13. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 18 de octubre de 2011;343:d5928.

14. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación. PA Orrego & MX Rojas (Trans); 2013 [Internet]. [citado 6 de mayo de 2024]; Disponible en: https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html

15. Research C for BE and. ABRYSVO, Highlights of Prescribing Information. FDA [Internet]. 18 de marzo de 2024 [citado 6 de mayo de 2024]; Disponible en: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/abrysvo

XI. ANEXOS

Anexo 01. Estrategias de búsqueda

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	MEDLINE		
Plataforma	PubMed		
Fecha de búsqueda	05 de abril de 2024		
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos a 05 de abril de 2024		
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	“Pregnant Women”[MeSH] OR “Pregnant Woman”[tiab] OR “Woman, Pregnant”[tiab] OR “Pregnan*”[tiab] OR “Gestation”[tiab] OR "Gravida"[tiab] OR "Antenatal*"[tiab] OR "Prenatal*"[tiab] OR "Matern*"[tiab]	942,846
Intervención	2	"Respiratory Syncytial Virus Vaccin*"[Mesh]	981
	3	("vaccin*"[MeSH] OR "immunization programs"[MeSH] OR "immuni*"[tiab] OR "immuni*"[MeSH]) AND ("Respiratory Syncytial Virus Infections"[MeSH] OR "Respiratory Syncytial Virus"[tiab] OR "RSV"[tiab])	4,306
	4	#2 OR #3	4,338
	5	#1 AND #4	125

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Scopus

Base de datos	Scopus	
Plataforma	-	
Fecha de búsqueda	05 de abril de 2024	
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos a 05 de abril de 2024	
Nº	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
1	TITLE-ABS-KEY ("Pregnant Women") OR TITLE-ABS-KEY ("Pregnancy") OR TITLE-ABS-KEY ("Pregnan*") OR TITLE-ABS-KEY ("Gestation")	1,379,657
2	(TITLE-ABS-KEY ("Respiratory Syncytial Virus Vaccine"))	2,271
3	#1 AND #2	277

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en Cochrane

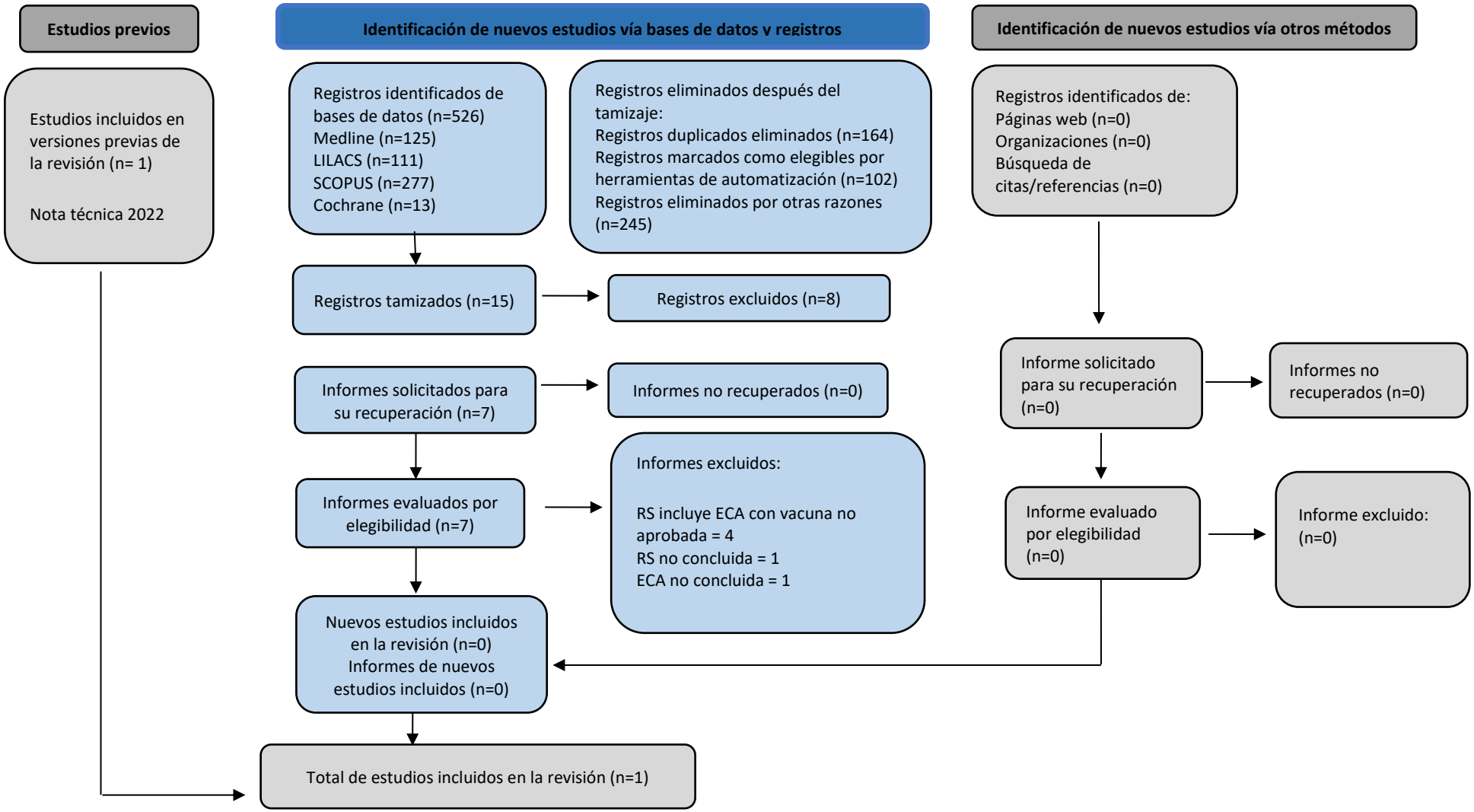
Base de datos	Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) y Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
Plataforma	The Cochrane Library
Fecha de búsqueda	05 de abril de 2024

Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos a 05 de abril de 2024	
Nº	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
1	MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees	33,915
2	MeSH descriptor: [Pregnant Women] explode all trees	1,007
3	MeSH descriptor: [Respiratory Syncytial Virus Vaccines] explode all trees	85
4	(#1 OR #2) AND #3	13

Tabla 4. Estrategias de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS	
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud	
Fecha de búsqueda	05 de abril de 2024	
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos a 05 de abril de 2024	
Nº	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
1	“gestantes” OR “embarazo” OR “gravidas”	1.046.110
2	“Vacuna contra el Virus Respiratorio Sincitial” OR “Vacunas contra el Virus Sincitial Respiratorio”	1,245
3	#1 AND #2	111

Anexo 02. Flujograma de selección de estudios



Anexo 03. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	RSV Prefusion F Protein–Based Maternal Vaccine — Preterm Birth and Other Outcomes	ECA III que evalúa la vacuna RSVPreF3-Mat, se detuvo anticipadamente por riesgo de prematuridad en bebés
2	Efficacy and safety of respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy to prevent lower respiratory tract illness in newborns and infants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Revisión sistemática que contiene ECAs fase II o ECAs fase III con vacunas no aprobadas.
3	Respiratory Syncytial Virus Maternal Vaccination in Infants below 6 Months of Age: Meta-Analysis of Safety, Immunogenicity, and Efficacy	Revisión sistemática que contiene ECAs fase II o ECAs fase III con vacunas no aprobadas.
4	Are maternal vaccines effective and safe for mothers and infants? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Revisión sistemática que contiene 1 ECA fase III con vacunas no aprobadas y con agregados en su intervención
5	Fusing safety and efficacy: A maternal bivalent RSV prefusion F vaccine	Estudio comenta sobre los fundamentos del ECA de Kampmann
6	Current strategies and perspectives for active and passive immunization against Respiratory Syncytial Virus in childhood	Revisión sobre los fundamentos de los anticuerpos monoclonales y vacunas contra el VSR
7	Maternal RSV vaccine development. Where to from here?	Menciona ECAs en fase II y un ECA en fase III con vacuna no aprobada
8	The immunogenicity and safety of respiratory syncytial virus vaccines in development: A systematic review	Describe los tipos de vacunas y un ECA en fase I
9	Profile of respiratory syncytial virus prefusogenic fusion protein nanoparticle vaccine	Vacuna no aprobada y con agregado en la intervención
10	Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants	Vacuna no aprobada
11	The journey to a respiratory syncytial virus vaccine	Describe los tipos de vacunas y un ECA en fase I
12	A Randomized, Blinded, Controlled, Dose-Ranging Study of a Respiratory Syncytial Virus Recombinant Fusion (F) Nanoparticle Vaccine in Healthy Women of Childbearing Age	ECA fase II
13	Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy for improving infant outcomes	Revisión sistemática en fase protocolo
14	Passive and active immunization against respiratory syncytial virus for the young and old	Menciona un ECA fase III (Novavax)

Anexo 04. Evaluación del riesgo de sesgo del ensayo clínico incluido mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Enfermedad grave del tracto respiratorio inferior asociada al VSR que requirió asistencia médica, en el infante (seguimiento: a los 90 y 180 días posteriores al nacimiento).	**Kampmann (2023)**	+	+	? a	+	? b	+	- c
Enfermedad, de cualquier grado de severidad, del tracto respiratorio inferior asociada al VSR que requirió asistencia médica, en el infante (seguimiento: a los 90 y 180 días posteriores al nacimiento).	**Kampmann (2023)**	+	+	? a	+	? b	+	- c
Enfermedad, de cualquier grado de severidad, del tracto respiratorio inferior de cualquier causa que requirió asistencia médica, en el infante (seguimiento: a los 90, 180 y 360 días posteriores al nacimiento).	**Kampmann (2023)**	+	+	? a	+	? b	+	- c

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Hospitalización en el infante debido a infección por VSR (seguimiento: a los 90, 180 y 360 días posteriores al nacimiento)	**Kampmann (2023)**	+	+	? a	+	? b	+	- c
Mortalidad global en el infante	**Kampmann (2023)**	+	+	? a	+	? b	+	- c
Eventos adversos serios en el infante. (Seguimiento: 30 días)	**Kampmann (2023)**	+	+	? a	+	? b	+	- c
Complicaciones durante la gestación o parto en el infante. (Seguimiento: 30 días)	**Kampmann (2023)**	+	+	? a	+	? b	+	- c
Eventos adversos serios en la gestante. (Seguimiento: 30 días)	**Kampmann (2023)**	+	+	? a	+	? b	+	- c
Eventos de reactogenicidad (locales y sistémicos) (Seguimiento: 7 días)	**Kampmann (2023)**	+	+	? a	+	? b	+	- c
Complicaciones durante la gestación o el parto en la	**Kampmann (2023)**	+	+	? a	+	? b	+	- c

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
gestante. (Seguimiento: 30 días)								

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado. **TRI**: Tracto Respiratorio Inferior, **VRS**: Virus Respiratorio Sincitial
*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.
a: Los participantes, personal médico y analistas estuvieron cegados; no obstante, las personas encargadas de la dispensación de la intervención (vacuna o placebo) no estaban cegadas, se menciona que la relación entre ellos y las gestantes fue mínima según protocolo.
b: Se reportan datos incompletos en el reporte de los desenlaces cuando se miden a los 180 y 360 días de seguimiento en el infante y gestante; sin embargo, esta condición y la ausencia de datos por pérdidas se presentan en la misma proporción entre ambos grupos de estudio.
c: Reporte temprano de resultados por beneficios obtenidos, el cual significó cumplir el criterio de éxito de eficacia de la vacuna en uno de los desenlaces primarios “Enfermedad grave del tracto respiratorio inferior asociada al VSR que requirió asistencia médica, en el infante”

Anexo 05. Riesgos Relativos de los desenlaces del estudio MATISSE

Tiempo de Seguimiento	Casos en Expuestos	Casos en No expuestos	No Casos en expuestos	No Casos en No expuestos	Expuestos	No Expuestos	IC	RR	IC
Enfermedad grave del tracto respiratorio inferior asociada al VSR que requirió asistencia médica, en el infante (seguimiento: a los 90 y 180 días posteriores al nacimiento).									
90 días	6	33	3489	3447	3495	3480	99.5	0.18	(0.05 a 0.63)
180 días	19	62	3476	3418	3495	3480	98.57	0.31	(0.16 a 0.58)
Enfermedad, de cualquier grado de severidad, del tracto respiratorio inferior asociada al VSR que requirió asistencia médica, en el infante (seguimiento: a los 90 y 180 días posteriores al nacimiento).									
90 días	24	56	3471	3424	3495	3480	99.5	0.43	(0.22 a 0.84)
180 días	57	117	3438	3363	3495	3480	98.57	0.49	(0.33 a 0.72)
Enfermedad, de cualquier grado de severidad, del tracto respiratorio inferior que requirió asistencia médica de cualquier causa, en el infante (seguimiento: a los 90, 180 y 360 días posteriores al nacimiento).									
90 días	186	200	3309	3280	3495	3480	99.17	0.93	(0.71 a 1.20)
180 días	392	402	3103	3078	3495	3480	99.17	0.97	(0.81 a 1.16)
360 días	504	531	2991	2949	3495	3480	99.17	0.95	(0.81 a 1.10)
Hospitalización en el infante debido a infección por VSR (seguimiento: a los 90, 180 y 360 días posteriores al nacimiento)									
90 días	10	31	3485	3449	3495	3480	99.17	0.32	(0.12 a 0.84)
180 días	19	44	3476	3436	3495	3480	99.17	0.43	(0.21 a 0.88)
360 días	38	57	3457	3423	3495	3480	99.17	0.66	(0.38 a 1.15)
Eventos adversos serios en el infante (seguimiento: 30 días posterior al nacimiento)									
30 días	553	541	3015	3017	3568	3558	95	1.02	(0.91 a 1.14)
Complicaciones durante la gestación o parto en el infante. (seguimiento: 30 días posterior al nacimiento)									
30 días	600	554	2968	3568	3568	3558	95	1.25	(1.12 a 1.39)
Eventos adversos serios en la gestante. (seguimiento: 30 días)									
30 días	155	136	3527	3539	3682	3675	95	1.14	(0.91 a 1.43)
Complicaciones durante la gestación o el parto en la gestante. (seguimiento: 30 días)									
30 días	256	228	3426	3447	3682	3675	95	1.12	(0.94 a 1.33)
Evento de reactogenicidad local - Dolor en sitio de inyección (seguimiento: 7 días)									
7 días	1507	368	2175	3307	3682	3675	95	4.09	(3.68 a 4.54)

Evento de reactogenicidad Sistémico - Fatiga (seguimiento: 7 días)									
7 días	1694	1617	1988	2058	3682	3675	95	1.05	(0.99 a 1.10)
Evento de reactogenicidad Sistémico - Cefalea (seguimiento: 7 días)									
7 días	1141	1029	2541	2646	3682	3675	95	1.11	(1.03 a 1.19)