

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

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

## Artículos Valorados Críticamente

### Sin datos a largo plazo, las vacunas con nuevos adyuvantes aumentan discretamente los efectos adversos a corto y medio plazo

Albi Rodríguez MS<sup>1</sup>, Aparicio Rodrigo M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid (España).

<sup>2</sup>CS Entrevías. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid (España).

Correspondencia: María Salomé Albi Rodríguez, msalbir@gmail.com

**Palabras clave en inglés:** immunologic adjuvants; children; safety; vaccine.

**Palabras clave en español:** adyuvantes inmunológicos; niños; seguridad; vacunas.

**Fecha de recepción:** 4 de julio de 2016 • **Fecha de aceptación:** 6 de julio de 2016

**Fecha de publicación del artículo:** 13 de julio de 2016

Evid Pediatr. 2016;12:42.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Albi Rodríguez MS, Aparicio Rodrigo M. Sin datos a largo plazo, las vacunas con nuevos adyuvantes aumentan discretamente los efectos adversos a corto y medio plazo. Evid Pediatr. 2016;12:42.

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: artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12:42>

©2005-16 • ISSN: 1885-7388

# Sin datos a largo plazo, las vacunas con nuevos adyuvantes aumentan discretamente los efectos adversos a corto y medio plazo

Albi Rodríguez MS<sup>1</sup>, Aparicio Rodrigo M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid (España).

<sup>2</sup>CS Entrevías. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid (España).

Correspondencia: María Salomé Albi Rodríguez, msalbir@gmail.com

**Artículo original:** Stassijns J, Bollaerts K, Baay M, Verstraeten T. A systematic review and meta-analysis on the safety of newly adjuvanted vaccines among children. *Vaccine*. 2016;34:714-22.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** no se encontraron efectos adversos graves con las vacunas con nuevos adyuvantes en niños menores de diez años, aunque el hallazgo de un aumento inexplicable de meningitis o narcolepsia con alguno de ellos hace necesario garantizar una monitorización continua de efectos adversos de estas vacunas.

**Comentario de los revisores:** los nuevos adyuvantes parecen seguros a corto y medio plazo en niños menores de diez años. Las deficiencias del metanálisis, junto al dudoso aumento de determinados efectos adversos graves y el desconocimiento de los efectos a largo plazo aconsejan mantener un nivel de vigilancia alto.

**Palabras clave:** adyuvantes inmunológicos; niños; seguridad; vacunas.

**Without data on long term damage, vaccines with new adjuvants show a slight increase in short and medium term adverse effects**

## Abstract

**Authors' conclusions:** there were no safety events of concern with the new adjuvanted vaccines in children under 10 years, although the unexplained increased of certain events, as meningitis or narcolepsy, in some of them makes it necessary to warrant continued safety monitoring.

**Reviewers' commentary:** the new adjuvanted-vaccines seem safe in short and medium term in children under 10 years. The shortcomings of the meta-analysis, the increase of certain serious adverse effects, and the lack of knowledge about long-term effects, make it advisable to maintain a high vigilance level.

**Key words:** immunologic adjuvants; children; safety; vaccine.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** conocer la seguridad de los nuevos adyuvantes de vacunas (AS01, AS02, AS03 y MF59) en niños menores de diez años.

**Diseño:** revisión sistemática con metanálisis.

**Fuentes de datos:** búsqueda en Medline, ClinicalTrials.gov y Cochrane Library for clinical trials entre 1990 y abril de 2015

con los descriptores: "AS01", "AS02", "AS03", "MF59", "vaccine", "Child", "children", "infant" y "adolescent". Se revisó la bibliografía de los artículos seleccionados.

**Selección de estudios:** estudios aleatorios controlados sobre la seguridad de los adyuvantes AS01, AS02, AS03 y MF59 en la población infantil. Los efectos adversos (EA) se clasificaron en cuatro grupos: EA graves (EAG), EA locales y generales investigados por el facultativo (EAS), EA diferentes a los investigados referidos por el paciente o sus padres (EANS) y EA

de interés especial (EAE). El tiempo de seguimiento de cada grupo fue: todo el estudio, una semana, 60 días tras cada dosis y todo el estudio respectivamente.

**Resultados principales:** se seleccionaron 29 estudios: 14 sobre AS01/AS02; cuatro sobre AS03 y 11 sobre MF59. Se incluyeron 41 700 niños de entre seis semanas y diez años en el metanálisis: 25 056 recibieron nuevos adyuvantes (49% AS01/AS02; 20% AS03; 31% MF59) y 16 644 formaron el grupo control (vacunas de la rabia, meningococo C, hepatitis B, neumococo conjugada 7-valente o *Haemophilus influenza* tipo B). No encontraron más EAG entre el grupo de nuevos adyuvantes y el grupo control para AS01/AS02 (riesgo relativo [RR] 0,86; intervalo de confianza al 95% [IC 95]: 0,74 a 1,01), para AS03 (RR: 1,49; IC95: 0,50 a 4,44), para MF59 (RR: 0,74; IC 95: 0,57 a 0,97) ni para todos valorados en conjunto (RR 0,85; IC 95: 0,75 a 0,96). En el análisis de los estudios en fase III hubo menos EAG en el grupo que recibió AS01/AS02 respecto al control (21,4% frente al 28%; RR 0,69; IC 95: 0,69 a 0,87), ningún EAG para AS03 y tres EAG para MF59. Los efectos fatales descritos no se relacionaron con la vacuna. Los EAS fueron más frecuentes en los grupos con nuevos adyuvantes que en los grupos control. El dolor fue el más frecuente, encontrándose un dolor grado 3 solo para AS03 (4,3%-12,4%). La incidencia de fiebre > 39° fue baja en los tres grupos. El porcentaje de pacientes con al menos un EANS fue similar entre cada grupo de adyuvantes y el grupo control, siendo las infecciones de vías respiratorias altas el más frecuente. Se produjo una incidencia similar de convulsiones en los grupos con nuevos adyuvantes frente al control (AS01/AS02: RR: 0,96; IC 95: 0,85-1,15; AS03: RR 1,14; IC 95: 0,42 a 3,14; MF: 59: RR: 1,69; IC 95: 0,6 a 4,81). Los niños que recibieron AS01 con la vacuna de la malaria presentaron meningitis con más frecuencia que el grupo control (niños de 5-17 meses, RR: 8,0; IC 95: 1,1 a 60,3; niños entre 6-12 semanas, RR: 1,5; IC 95: 0,41 a 5,55). No se encontraron diferencias en la incidencia de enfermedades mediadas inmunológicamente.

**Conclusión:** los estudios publicados hasta el momento no muestran efectos adversos importantes en relación con los nuevos adyuvantes de vacunas en niños menores de diez años. No obstante, algunos eventos acontecidos como el aumento de meningitis en la fase III de la vacuna de la malaria (AS01) y la relación entre narcolepsia y la vacuna de la gripe pandémica (AS03) indican que debe mantenerse una monitorización continua.

**Conflicto de intereses:** el primer y último autores firmantes declaran haber recibido pagos de Glaxo y Novartis no relacionados con este artículo. El resto de los autores declaran no tener conflicto de intereses.

**Fuente de financiación:** no consta.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** los adyuvantes son agentes que inducen una respuesta inmune vacunal más rápida, amplia y mantenida. Hay diferentes tipos (sales de aluminio, emulsiones aceite-agua [MF59, AS03] virosomas y combinaciones de ambas [AS01, AS02]). Algunas ya han sido aprobadas y otras están en fase de estudio<sup>1</sup>. Este artículo analiza las reacciones adversas en niños de cuatro adyuvantes en concreto.

**Validez o rigor científico:** hay una pregunta clínica concreta. Los pacientes, la intervención y la medición de resultados están bien definidos y el número de pacientes en conjunto es elevado. La población de estudio fue diferente según los adyuvantes (AS01/AS02: subsaharianos; AS03/MF59: europeos, asiáticos, canadienses, estadounidenses y latinoamericanos).

No hay una búsqueda exhaustiva, no consta búsqueda de estudios no publicados ni contacto personal con expertos, faltan además algunas bases de datos como Embase, tampoco se ha valorado el sesgo de publicación. Revisan dos personas de forma independiente, pero no establecen cómo solucionan las discrepancias.

Se mezclan datos de estudios en fase I, II y III, los dos primeros no diseñados específicamente para valorar la seguridad. La evaluación no es explícita y por lo tanto no reproducible. El tiempo de seguimiento fue muy variable (de una semana a 60 días); como no hacen estudio de sensibilidad no podemos saber cómo influyen sobre el resultado.

No se ha evaluado ni ponderado la calidad de los estudios, no se investigó el sesgo de publicación (no hay ningún *funnel plot*) y no se hizo análisis de sensibilidad. Los estudios que valoran los EAS presentan una heterogeneidad variable según el adyuvante, los valores I<sup>2</sup> en global y en AS01-02 son muy altos y muestran una preocupante heterogeneidad.

No se valoró el número de dosis administradas, lo que podría influir en la reactividad de las vacunas. Los controles en el caso de AS01/AS02 no se corresponden con los mismos antígenos vacunales sin adyuvante, sino la pauta de vacunación habitual de la población y esta puede ser diferente. El tamaño muestral puede no haber sido suficiente para detectar determinados EA. No todos los estudios registran igual estos efectos y al valorar algunos concretos como convulsiones, meningitis, enfermedades autoinmunes u otras enfermedades crónicas no hay datos de todos los estudios.

**Importancia clínica:** parece que las combinaciones adyuvantes-vacuna no tienen más EAG no solicitados a corto plazo que otras vacunas, aunque sí más EAS, como reacciones locales: con un RR 1,47, IC 95: 1,11 a 1,94 para irritabilidad (AS01-02); un RR 1,99, IC 95: 1,3 a 3,04 para edema local (AS03) o un RR 1,42, IC 95: 1,17 a 1,72 para dolor (MF59). Las conclusiones son poco consistentes y no procede el cálculo del número necesario a tratar (NNT).

Estos resultados son similares a los obtenidos en otros estudios en adultos y en niños. Los resultados finales de un ensayo, fase III, sobre la vacuna de la malaria RGS,S/AS012 muestran una frecuencia de EAG similar entre todos los grupos, con un perfil de seguridad vacunal adecuado. Aunque la meningitis, sobre todo en niños mayores, fue un dato de alerta, siendo necesario un seguimiento más amplio. En otro trabajo que agrupa datos de 28 ensayos clínicos (22 521 adultos) con vacuna de la gripe con AS03 como adyuvante tampoco encuentran un RR significativamente mayor de sufrir EA<sup>3</sup>. El análisis de 64 ensayos agrupados<sup>4</sup> sobre vacunas de la gripe (pandémica y estacional) con y sin MF59 (población general y mayores de 64 años), halló más riesgo de EAS (RR ajustado 1,34; IC 95: 1,28 a 1,40) en los que recibieron vacunas con MF59, aunque en algunos grupos sin significación estadística. Un estudio en niños y adolescentes sobre la vacuna de la gripe pandémica<sup>5</sup> (con AS03) mostró un aumento del riesgo de narcolepsia, hecho que no se reprodujo en otras poblaciones. Este hecho no se menciona en el artículo salvo en las conclusiones.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** por el momento parece que los nuevos adyuvantes son seguros a corto y medio plazo en población infantil, con solo una mayor incidencia de efectos adversos menores. Las limitaciones de este estudio, que unifica datos heterogéneos y diferentes registros de los eventos, junto al desconocimiento sobre sus efectos a largo plazo y el dudoso aumento de ciertas enfermedades, como narcolepsia o meningitis, hacen aconsejable mantener un nivel de vigilancia alto en el uso de estas combinaciones.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no existe.

## BIBLIOGRAFÍA

1. O'Hagan DT, Fox CB. New generation adjuvants-from empiricism to rational design. *Vaccine*. 2015;8:BI4-20.
2. RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet*. 2015;386:31-45.
3. Vaughn DW, Seifert H, Hepburn A, Dewe W, Li P, Drame M, et al. Safety of AS03-adjuvanted inactivated split virion A(H1N1)pdm09 and H5N1 influenza virus vaccines administered to adults: pooled analysis of 28 clinical trials. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:2942-57.
4. Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, Groth N, Della Cioppa G. MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database. *Vaccine*. 2009;27:6959-65.
5. Aparicio Rodrigo M, Esparza Olcina MJ. Existe evidencia de que Pandemrix® (vacuna contra la gripe A/H1N1 con AS03) puede precipitar el desarrollo de narcolepsia. *Evid Pediatr*. 2013;9:67.