

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

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

Artículos Valorados Críticamente

La vacuna atenuada antigripal en niños menores de 3 años ¿aumenta el riesgo de asma?

Jullien S¹, Llerena Santa Cruz E²

¹Jigme Dorji Wangchuck National Referral Hospital. Timbú. Bután.

²Hospital de Igualada. Barcelona. España.

Correspondencia: Sophie Jullien, sophjullien@gmail.com

Palabras clave en español: vacunas contra la influenza; vacunas contra la influenza/efectos adversos; asma.

Palabras clave en inglés: influenza vaccines, influenza vaccines/adverse effects, asthma.

Fecha de recepción: 22 de julio de 2018 • **Fecha de aceptación:** 20 de agosto de 2018

Fecha de publicación del artículo: 19 de septiembre de 2018

Evid Pediatr. 2018;14:26.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Jullien S, Llerena Santa Cruz E. La vacuna atenuada antigripal en niños menores de 3 años ¿aumenta el riesgo de asma?
Evid Pediatr. 2018;14:26.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en
<http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2018;14:26>

©2005-18 • ISSN: 1885-7388

La vacuna atenuada antigripal en niños menores de 3 años ¿aumenta el riesgo de asma?

Jullien S¹, Llerena Santa Cruz E²

¹Jigme Dorji Wangchuck National Referral Hospital. Timbú. Bután.

²Hospital de Igualada. Barcelona. España.

Correspondencia: Sophie Jullien, sophjullien@gmail.com

Artículo original: Baxter RP, Lewis N, Fireman B, Hansen J, Klein NP, Ortiz JR. Live attenuated influenza vaccination before 3 years of age and subsequent development of asthma: A 14-year follow-up study. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37:383-6.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: no hay evidencia de un mayor riesgo de asma en niños menores de 3 años que recibieron vacuna atenuada antigripal comparado con placebo.

Comentario de los revisores: se requieren más estudios en niños menores de 2 años para valorar la seguridad de la vacuna antigripal atenuada en este grupo de edad.

Palabras clave: vacunas contra la influenza; vacunas contra la influenza/efectos adversos; asma.

Does live attenuated influenza vaccination before 3 years of age increase the risk of developing asthma?

Abstract

Authors' conclusions: there is no evidence of increased risk of subsequent asthma diagnosis among children younger than three years of age who received live-attenuated influenza vaccines compared with placebo.

Reviewers' commentary: more studies are needed to assess the safety of live-attenuated influenza vaccines in children younger than two years of age.

Key words: influenza vaccines, influenza vaccines/adverse effects, asthma.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: examinar la asociación entre la vacuna antigripal atenuada en niños menores de 3 años y el desarrollo de asma a largo plazo.

Diseño: estudio retrospectivo, seguimiento a los 14 años del reclutamiento en un ensayo clínico aleatorizado (ECA).

Emplazamiento: Centro de Kaiser Permanente Northern California (KPNC) en Oakland, California, Estados Unidos.

Población de estudio: en el ECA, 9689 niños de 12 meses a 17 años recibieron vacuna trivalente atenuada (FluMist) (grupo de intervención [GI]) o placebo (grupo de control [GC]), con una razón de 2:1. El 86,6% de ellos recibieron dos dosis. Se excluyeron a niños con historia previa de asma en el reclutamiento del ECA. En este estudio de seguimiento, se incluyeron a 1151 niños de 12 a 35 meses de edad en el momento del reclutamiento del ECA y que seguían registrados

en el KPNC en el momento del estudio de seguimiento, correspondiendo al 12% de la población de estudio inicial. Los niños fueron seguidos hasta ser diagnosticados de asma o hasta darse de baja del KPNC. Un tercio de los participantes se dieron de baja antes del final del periodo de seguimiento, sin diferencias significativas entre ambos grupos. Tres niños que vivían en una región diferente a la del estudio en el momento del seguimiento fueron excluidos.

Medición del resultado: la variable principal es el diagnóstico de asma, definido por la novena revisión de la clasificación internacional de enfermedades (ICD) y diagnosticado en un departamento de Urgencias o de consultas externas. Se realiza análisis de supervivencia del tiempo hasta el primer diagnóstico de asma mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox con el intervalo de confianza del 95% (IC 95). Se comparan las curvas de supervivencia entre GI y GC mediante el test log-rank. Se calcula el *hazard ratio* de primer diagnóstico de asma en GI comparado con GC.

Resultados: la incidencia de nuevos casos de asma ajustada por la ratio 2:1 en el reclutamiento es similar entre ambos GI y GC. La comparación de curvas de supervivencia no encontró diferencia significativa entre ambos grupos a lo largo del tiempo ($p = 0,41$). El *hazard ratio* de primer diagnóstico de asma en niños que recibieron la vacuna comparado con placebo es 1,1 (IC 95: 0,88 a 1,41).

Conclusiones: la vacuna atenuada antigripal administrada en niños menores de 3 años no aumenta el riesgo de desarrollar asma tras 14 años de seguimiento.

Conflicto de intereses: dos autores reciben becas de investigación de CDC, MedImmune, Sanofi Pasteur, GSK, Novartis, Pfizer, Merck y Protein Sciences para otros estudios, pero afirman no tener conflicto de intereses.

Fuente de financiación: iniciativa de la Organización Mundial de la Salud para la Investigación de Vacunas.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: Actualmente, se dispone en España de una vacuna antigripal atenuada de administración intranasal, FluMist, conocida como FluMist en Estados Unidos y Canadá. Esta vacuna es hoy en día tetravalente (TetraFluMist), pero era trivalente en el momento del estudio. Su utilidad para prevenir los episodios de gripe grave y su superioridad sobre las vacunas inyectables indican que podrían ser incluidas en los programas nacionales de vacunación para poblaciones específicas¹. Sin embargo, actualmente estas vacunas no están autorizadas para menores de dos años por una posible asociación con el desarrollo de sibilancias². Un estudio sobre el riesgo incrementado de asma ayudaría a reconsiderar la política actual de vacunación antigripal.

Validez o rigor científico: el presente estudio utilizó una población extraída de un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo iniciado en el año 2000. Se reclutaron a 1151 pacientes que fueron expuestos con una razón de 2:1 a la vacuna FluMist (GI) o placebo (GC). La variable principal fue el diagnóstico de asma, que dependió de la codificación realizada, lo cual puede llevar a una cantidad de casos no considerados en el análisis. Se realizó un seguimiento de los pacientes de manera retrospectiva hasta el año 2014, periodo durante el cual determinaron la incidencia de asma en cada grupo. La población de estudio y el efecto medido son adecuados para el objetivo del estudio. El periodo de seguimiento de 14 años es una fortaleza clara del estudio para detectar casos. No obstante, el seguimiento incluye al 12% de la población inicial, lo que cuestiona la representatividad y generalización de esta cohorte. Finalmente, no existe una medición independiente del efecto.

Importancia clínica: el estudio sugiere que administrar la vacuna antigripal atenuada intranasal en niños de uno a tres

años no aumenta la incidencia de asma en los siguientes 14 años. El *hazard ratio* de un nuevo evento de asma entre placebo y la vacuna fue de 1,1 (IC 95: 0,88 a 1,41). El beneficio de poder extender la indicación de estas vacunas en niños menores de dos años podría disminuir no solo la morbimortalidad de la gripe sino también de otras enfermedades relacionadas como la otitis y neumonías, así como el número de consultas a urgencias y hospitalizaciones, siendo de gran impacto en salud global, sobre todo en países de bajo o mediano ingreso económico. En un estudio de 4529 niños de 1,5 a 4 años encontraron un aumento del riesgo relativo de tener asma de 2,85 (IC 95: 1,01 a 8,03), particularmente después de 15 a 42 días de la vacunación, pero este aumento solo se dio en el primer año postvacunación y no en los siguientes años³. Por otra parte, Belshe⁴ analizó a 1992 pacientes entre 6 y 23 meses que recibieron vacuna antigripal atenuada, y encontró un aumento de sibilancias y del número de hospitalizaciones en el subgrupo de niños de 6 a 11 meses, siendo no diferente de placebo a partir de los 12 meses.

Aplicabilidad en la práctica clínica: este estudio de 14 años de seguimiento tiene algunas debilidades metodológicas que cuestionan su aplicabilidad a la población general. Sugiere que estas vacunas no tienen relación con desarrollo de asma a largo plazo, sin embargo no contempla el desarrollo de crisis de broncoespasmo en los días posteriores a su administración, al no cumplir con la definición de asma utilizada en este estudio. De modo que se requieren más estudios en niños menores de dos años para evaluar la seguridad de la vacuna antigripal atenuada en este grupo de edad, con el fin de valorar modificar su pauta actual.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Friede M, Palkonyay L, Alfonso C, Pervikov Y, Torelli G, Wood D, et al. WHO initiative to increase global and equitable access to influenza vaccine in the event of a pandemic: supporting developing country production capacity through technology transfer. *Vaccine*. 2011;29:2-7.
2. Belshe RB, Ambrose CS, Yi T. Safety and efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 2-7 years of age. *Vaccine*. 2008;26:10-6.
3. Piedra PA, Gaglani MJ, Riggs M, Herschler G, Fewlass C, Watts M, et al. Live attenuated influenza vaccine, trivalent, is safe in healthy children 18 months to 4 years, 5 to 9 years, and 10 to 18 years of age in a community-based, nonrandomized, open-label trial. *Pediatrics*. 2005;116:397-407.
4. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, Black SV, Walker RE, Hultquist M, et al. Comparative Efficacy Study Group. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med*. 2007;356:685-96.