

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos Valorados Críticamente

### Existe evidencia de que Pandemrix® (vacuna contra la gripe A/H1N1 con ASO3) puede precipitar el desarrollo de narcolepsia

Aparicio Rodrigo M<sup>1</sup>, Esparza Olcina MJ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Salud Entrevías. Área 1. Madrid (España).

<sup>2</sup>Centro de Salud Barcelona. Móstoles. Madrid (España).

Correspondencia: María Aparicio Rodrigo, [m.a.rodrido@telefonica.net](mailto:m.a.rodrido@telefonica.net)

**Palabras clave en inglés:** prospective studies; influenza vaccines; adverse effects; narcolepsy etiology; narcolepsy epidemiology.

**Palabras clave en español:** estudios prospectivos; vacuna antigripal; efectos adversos; narcolepsia etiología; narcolepsia epidemiología.

Fecha de recepción: 2 de octubre de 2013 • Fecha de aceptación: 8 de octubre de 2013

Fecha de publicación del artículo: 16 de octubre de 2013

Evid Pediatr.2013;9:67.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Aparicio Rodrigo M, Esparza Olcina MJ. Existe evidencia de que Pandemrix® (vacuna contra la gripe A/H1N1 con ASO3) puede precipitar el desarrollo de narcolepsia. Evid Pediatr. 2013;9:67.

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=2013;9:67>

©2005-13 • ISSN: 1885-7388

# Existe evidencia de que Pandemrix® (vacuna contra la gripe A/H1N1 con ASO3) puede precipitar el desarrollo de narcolepsia

Aparicio Rodrigo M<sup>1</sup>, Esparza Olcina MJ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Salud Entrevías. Área 1. Madrid (España).

<sup>2</sup>Centro de Salud Barcelona. Móstoles. Madrid (España).

Correspondencia: María Aparicio Rodrigo, m.a.rodri@telefonica.net

**Referencia bibliográfica:** Miller E, Andrews N, Stellitano L, Stowe J, Winstone AM, Shneerson J, et al. Risk of narcolepsy in children and young people receiving ASO3 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. *BMJ*. 2013;346:794.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** se encuentra un riesgo aumentado de narcolepsia en niños que recibieron la vacuna contra la gripe pandémica A/H1N1 2009 Pandemrix® en Inglaterra.

**Comentario de los revisores:** los datos disponibles hacen pensar en una especial susceptibilidad individual o poblacional a determinados componentes de esta vacuna. Es razonable la suspensión de la comercialización de Pandemrix® por la Agencia Europea de Medicamentos, aunque la causalidad no está totalmente aclarada y el riesgo puede haber sido sobrevalorado.

**Palabras clave:** estudios prospectivos; vacuna antigripal; efectos adversos; narcolepsia etiología; narcolepsia epidemiología.

**There is evidence that Pandemrix® (influenza A/H1N1, ASO3 adjuvanted vaccine) can hasten narcolepsy**

## Abstract

**Authors' conclusions:** there is an increased risk of narcolepsy in children vaccinated with pandemic A/H1N1 2009 Pandemrix® in England.

**Reviewers' commentary:** the available data suggest a special personal or population predisposition to some components of this vaccine. It seems adequate the interruption of commercialization of Pandemrix® by European Medicines Agency, although causality is not totally proved and the risk may have been overestimated.

**Key words:** prospective studies; influenza vaccines; adverse effects; narcolepsy etiology; narcolepsy epidemiology.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** evaluar el riesgo de narcolepsia tras la vacunación en niños y adolescentes con la vacuna de virus inactivado contra la gripe pandémica A/H1N1 2009, Pandemrix®, en Inglaterra.

**Diseño:** análisis retrospectivo de casos de narcolepsia, por los métodos casos-cobertura y serie de casos autocontrolados, tipo especial de estudio de casos-control. Periodo de estudio: de enero de 2008 a julio de 2011.

**Emplazamiento:** se reclutan los casos de narcolepsia a partir de clínicas del sueño y clínicas de Neurología en Inglaterra. De los 23 centros identificados que atienden niños, 16 informaron de la existencia de nuevos casos desde enero de 2008. Se identificaron casos adicionales a través del registro de altas hospitalarias. Se contactó con los médicos de cabecera para obtener datos sobre la vacunación contra la gripe estacional y pandémica, sobre el debut de los síntomas de narcolepsia, la fecha de la primera consulta por un problema de sueño, y patología de base que indicó la vacunación. Estos datos fueron revisados por tres expertos

en narcolepsia cegados para la situación de vacunación, que confirmaron el diagnóstico definitivo de narcolepsia o de probable narcolepsia.

**Población de estudio:** se revisaron 245 casos de niños de entre 4 y 18 años con diagnóstico de narcolepsia posterior a enero de 2008 y hasta julio de 2011, se excluyeron 130 por haber debutado los síntomas con anterioridad y 23 porque el diagnóstico no se confirmó. De los 92 casos examinados por el panel de expertos se excluyeron 17, quedando 75 que se incluyeron en el análisis, de los cuales 66 tenían diagnóstico definitivo y nueve probable.

**Evaluación del factor de riesgo:** el factor de riesgo medido fue el hecho de haber recibido la vacuna contra la gripe pandémica. Se obtuvo la historia vacunal de los 75 casos incluidos, ninguno de los nueve casos de probable narcolepsia había sido vacunado, y 11 de los casos definitivos sí que lo habían sido, todos ellos con la vacuna Pandemrix®: seis de ellos en los tres meses previos, uno entre tres y seis meses, y cuatro entre siete y 14 meses.

**Medición del resultado:** realizaron un análisis de casos-cobertura y se ajustó por factores de riesgo para gripe (motivo de la vacunación), obteniendo las *odds ratio* (OR) y sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Los datos de cobertura vacunal se obtienen de la base de datos de Royal College of General Practitioners: se vacunaron 160 400 niños de 1 a 18 años, 14 400 (9%) por pertenecer a grupos de riesgo, fundamentalmente asma. Inicialmente, en la campaña se vacunó a los grupos de riesgo y posteriormente a todos los menores de cinco años. Se mide la incidencia relativa por periodo de tiempo y edad.

Calculan el riesgo atribuible considerando que, por la baja prevalencia de la enfermedad, la OR se puede usar como aproximada al riesgo relativo (RR).

**Resultados principales:** se obtiene una OR de 14,4 (IC 95% 4,3 a 48,5) tras ajustar por grupo de riesgo de gripe; si se considera solo a los vacunados en los tres meses previos, la OR es 18,4 (IC 95% 3,7 a 91,6), y en los seis meses previos, OR 16,2 (IC 95% 3,1 a 84,5).

La incidencia relativa del análisis por el método serie de casos autocontrolados fue de 9,9 (IC 95% 2,1 a 47,9) para el periodo de octubre de 2008 a diciembre de 2010, pero no fue significativa cuando dicho periodo se limitó a octubre de 2009-diciembre de 2010 (incidencia relativa 1,4 (IC 95% 0,2 a 7,5)). El riesgo atribuible se estimó entre un caso por cada 57 500 y 52 000 dosis. Para el cálculo se toma la OR de 14,4, obte-

niendo 9,3 casos atribuibles y teniendo en cuenta la cobertura vacunal.

**Conclusión:** se encuentra un riesgo aumentado de narcolepsia en niños que recibieron la vacuna contra la gripe pandémica A/H1N1 2009 (Pandemrix®) en Inglaterra.

**Conflicto de intereses:** no existe.

**Fuente de financiación:** programa de Investigación de Políticas Sanitarias y Agencia de Protección de la Salud del Reino Unido.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** la narcolepsia es una enfermedad neurológica que se caracteriza por un exceso de tiempo de sueño diurno. La edad más frecuente de diagnóstico es entre los 10 y los 19 años, aunque el intervalo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es largo (en algunos estudios diez años). La prevalencia estimada es de 25-50 por cada 100 000 habitantes, con diferencias entre países. Su etiopatogenia se ha ligado a factores genéticos y ambientales<sup>1</sup>. En Finlandia y Suecia, tras la campaña de vacunación para la gripe A/H1N1 con Pandemrix®, se detectó un aumento de incidencia de narcolepsia en niños y adolescentes que se atribuyó a la vacuna. Un estudio de cohortes realizado en Finlandia mostró una incidencia 13 veces mayor de narcolepsia en niños entre 4 y 19 años vacunados con Pandemrix®<sup>2</sup>. En el Reino Unido también se utilizó Pandemrix® durante la pandemia de gripe A de 2009.

**Validez o rigor científico:** se trata de un estudio con una aceptable calidad metodológica. La búsqueda y confirmación de los casos y el cálculo de la cobertura vacunal se realizaron de forma adecuada. Se utilizaron dos métodos estadísticos para demostrar la asociación de la vacuna y la narcolepsia: casos-cobertura y casos autocontrol, que son habituales en este tipo de estudios, aunque los resultados del segundo son confusos. Los expertos que confirmaron los casos estuvieron cegados al estado de vacunación de los pacientes. El número total de casos fue escaso, por lo que se obtienen intervalos de confianza muy amplios. Al ser un estudio retrospectivo y con tan pocos casos, no se pueden obtener conclusiones de causalidad. Llama la atención que a pesar de la OR de la vacuna, el número de casos en el periodo de vacunación (2009-2010) fue menor que en los periodos 2008-2010 o 2010-2011.

**Importancia clínica:** los autores muestran un riesgo de narcolepsia 14 a 18 veces mayor en los pacientes vacunados con Pandemrix® frente a los no vacunados.

En el estudio de casos autocontrolados se encuentra una incidencia 9,9 veces superior, lo que se traduce en un caso cada 57 500-52 000 dosis. En Inglaterra se administraron 872 533 dosis de Pandemrix® en el periodo 2009-2010, lo que supondría 16 casos de narcolepsia en niños vacunados, aunque en el estudio solo encontraron siete. El intervalo diagnóstico de la narcolepsia es largo, y puede haber sido más precoz en niños vacunados por la alarma social creada, lo que condicionaría un aumento de incidencia artefactado en niños vacunados con Pandemrix® y, a larga, un menor riesgo relativo. El número total de casos en el estudio británico fue mayor, pero también lo fue el periodo de estudio (1/2008- 7/2011 frente a 1/2009-12/2010); sin embargo, el número de casos vacunados fue menor: 11/75 frente a 47/67. La cobertura vacunal también fue menor en el estudio británico (27,3% de niños hasta cuatro años y 4,3% de niños entre cinco y 18 años, frente al 75% de la población hasta 18 años en Finlandia). El aumento de riesgo no se ha confirmado en otros países de la Unión Europea<sup>3-5</sup> o Canadá, países donde se administró el adyuvante en estudio, lo que sugiere la presencia de una predisposición poblacional. Tras un estudio en profundidad, en 2012, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) concluye que no hay suficiente evidencia para sacar conclusiones en relación a la narcolepsia y la vacuna Pandemrix®<sup>5</sup> y son necesarios nuevos estudios.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** con los datos de que se disponía hasta el momento, más los que aporta este estudio, parece razonable interrumpir el uso del adyuvante ASO3 para la fabricación de vacunas destinadas a niños y adolescentes (el ASO3 se utiliza en vacunas de adultos desde 1997 sin efectos adversos relevantes) y en este sentido fueron las recomendaciones de la EMA<sup>5</sup>. Estas recomendaciones se tomaron por prudencia, pues los análisis de sensibilidad realizados por VAESCO a petición del European Centre for Disease Prevention and Control<sup>3</sup> indican que en los estudios que se llevaron a cabo tras el de Finlandia<sup>2</sup>,

como el Inglaterra, existen numerosos factores de confusión que podrían llevar a sobrestimar la incidencia de narcolepsia, ya de por sí inferior a la referida por Nohynek<sup>2</sup>. Las diferencias detectadas entre países sugieren una especial susceptibilidad a determinados componentes de las vacunas en determinados individuos, posiblemente condicionado por su carga genética. En el momento actual, Pandemrix® ha dejado de comercializarse en la Unión Europea. El aumento de incidencia de la narcolepsia pone de relevancia una vez más la importancia de detectar y comunicar efectos adversos a la medicación por parte de los médicos, como medio de prevenir daños mayores.

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology*. 1998;50(2 Suppl 1):S16-S22.
2. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, et al. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One*. 2012;7:e33536.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Narcolepsy in association with pandemic influenza vaccination (a multi-country European epidemiological investigation). Stockholm: ECDC; September 2012.
4. Wijnans L, Lecomte C, de Vries C, Weibel D, Sammon C, Hviid A, et al. The incidence of narcolepsy in Europe: before, during, and after the influenza A(H1N1) pdm09 pandemic and vaccination campaigns. *Vaccine*. 2013;31:1246-54.
5. European Medicines Agency. Reviews hypothesis on Pandemrix and development of narcolepsy. EMA/CHMP/676755/2012.