

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

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

Artículos Valorados Críticamente

Los antibióticos parecen reducir la inmunogenicidad humoral inducida en menores de 2 años

Rodríguez-Salinas Pérez E¹, Balado Insunza N²

¹ *Pediatra. CS de Colmenar Viejo. Madrid. España.*

² *Servicio de Pediatría. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo. España.*

Correspondencia: Enrique Rodríguez-Salinas Pérez: erodriguez-salinas@pap.es

Palabras clave en español: antibióticos; anticuerpos; vacunas.

Palabras clave en inglés: antibiotics; antibodies; vaccines.

Fecha de recepción: 29 de diciembre de 2022 • **Fecha de aceptación:** 9 de enero de 2023

Fecha de publicación del artículo: 18 de enero de 2023

Evid Pediatr. 2023;19:3.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Rodríguez-Salinas Pérez E, Balado Insunza N. Los antibióticos parecen reducir la inmunogenicidad humoral inducida en menores de 2 años. Evid Pediatr. 2022;19:3.

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=2023;19:3>.

©2005-23 • ISSN: 1885-7388

Los antibióticos parecen reducir la inmunogenicidad humoral inducida en menores de 2 años

Rodríguez-Salinas Pérez E¹, Balado Insunza N²

¹ *Pediatra. CS de Colmenar Viejo. Madrid. España.*

² *Servicio de Pediatría. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo. España.*

Correspondencia: Enrique Rodríguez-Salinas Pérez: erodriguez-salinas@pap.es

Artículo original: Chapman TJ, Pham M, Bajorski P, Pichichero ME. Antibiotic use and vaccine antibody levels. *Pediatrics*. 2022;149: e2021052061.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: el consumo de antibióticos en menores de 2 años se acompaña de una disminución de los niveles de anticuerpos ante las principales vacunas.

Comentario de los revisores: los resultados descritos suponen un signo de alerta por el posible menor efecto de las vacunas en niños que usan antibióticos con excesiva frecuencia. Por el momento no se ha comprobado que la observada reducción de los niveles de anticuerpos vaya acompañada del desarrollo de enfermedades prevenibles por esas vacunas.

Palabras clave: antibióticos; anticuerpos; vacunas.

Antibiotics appear to reduce induced humoral immunogenicity in children under 2 years of age

Authors' conclusions: there is a decrease in the antibody response to main vaccines by consumption of antibiotics in children under two years.

Reviewers' commentary: the results described warn of the possible lower effect of vaccines in children who use antibiotics too frequently. Until now it has not been proven that the observed reduction in antibody levels is accompanied by the development of diseases preventable by these vaccines.

Key words: antibiotics; antibodies; vaccines.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: explorar si existe una asociación entre el uso de antibióticos y los niveles de anticuerpos inducidos por las vacunas en niños durante los dos primeros años de vida.

Diseño: estudio retrospectivo de cohortes emparejadas por edad.

Emplazamiento: comunidad urbana, mayoritariamente de raza blanca no hispana.

Población de estudio: se deriva de un estudio de cohortes prospectivo de niños de 6 a 24 meses de edad de 2006 a 2016. De esta cohorte inicial, un 63% (560 niños) se incluyeron para la asociación de los antibióticos con la respuesta inmunitaria a las vacunas.

Evaluación del factor de riesgo: se recogieron datos de la historia clínica de infecciones respiratorias en el ámbito de atención primaria, especialmente de otitis media aguda. El estudio consta de dos cohortes de la misma edad según tratamiento antibiótico recibido o no. Los antibióticos predominantemente recetados fueron amoxicilina, cefdinir, amoxicilina/clavulánico y ceftriaxona. Todos los niños de ambas cohortes siguieron el calendario de vacunación recomendado. DTPa Hib, y VPI se administraron a los 2, 4, 6 y 18 meses; la vacuna conjugada antineumocócica (VCN) se administró a los 2, 4, 6 y 15 meses de edad. Se recogieron, en ambos grupos, muestras de sangre para el análisis de los niveles de anticuerpos de las vacunas durante las visitas programadas a los 6, 9, 12, 15, 18 y 24 meses de edad, y al inicio de la otitis media aguda. Se incluyeron todos los individuos con al menos una muestra de sangre recogida. No se recogieron todas las muestras por problemas técnicos o de tiempo o negativa de los padres. Se

excluyeron del estudio niños inmunodeprimidos, con tratamiento quimioterápico o corticoide.

Medición del resultado: se midieron niveles de anticuerpos en muestras de sangre de las visitas programadas a los 6, 9, 12, 15, 18 y 24 meses de edad. Los niveles de anticuerpos a los componentes de la vacuna DTaP (toxoides diftérico [DT], toxoide pertusoide [PT], toxoide tetánico [TT], pertactina [PRN] y hemaglutinina filamentosa [FHA]), conjugado Hib (polirribosilribitol fosfato [PRP]), IPV (polio 2) y neumocócica conjugada (PCV, serotipos 6B, 14 y 23F) con niveles de anticuerpos séricos protectores basados en los criterios establecidos, comparando las dos cohortes de niños: uso o no de tratamiento antibiótico. Se emplearon pruebas estadísticas univariantes (prueba de Mann-Whitney, pruebas χ^2 , análisis de la varianza) y multivariantes como regresión lineal múltiple.

Resultados principales: los niños de 9 a 12 meses de edad, que usaron antibióticos, tuvieron una mayor frecuencia de niveles de anticuerpos por debajo del nivel protector, en comparación con los niños sin uso de antibióticos. El uso de amoxicilina no estaba significativamente asociado con mediciones de anticuerpos por debajo de niveles de protección en ninguno de los antígenos vacunales medidos (*Odds Ratio* [OR]: 1,26 (intervalo de confianza al 95% [IC 95]: 0,86 a 1,83) en comparación con la ausencia de antibióticos; sin embargo, la prescripción de ceftriaxona (OR: 1,39; IC 95: 1,04 a 1,85) y amoxicilina/clavulánico (OR: 1,58; IC 95: 1,28 a 1,94) se asociaron con mayor descenso de los niveles de anticuerpos vacunales. El efecto global de los antibióticos en todo el conjunto de datos en análisis multivariante mostró un efecto de descenso de anticuerpos altamente significativo ($p < 0,0001$). Se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en la asistencia a la guardería, tener hermanos y la raza. El efecto de los tratamientos con amoxicilina-clavulánico en ciclos más cortos de 5 días no se asoció a niveles de anticuerpos subprotectores (OR: 1,04; IC 95: 0,67 a 1,58), mientras que, en los tratamientos de 10 días, los anticuerpos asociados a la DTaP y a la PCV fueron significativamente menores en los niños con uso de antibióticos (OR: 1,90; IC 95: 1,29 a 2,77).

Conclusión: los resultados muestran posibles asociaciones negativas entre la prescripción de antibióticos con la inmunidad humoral inducida por vacunas en los dos primeros años de vida. Los datos revelan que la elección de amoxicilina-clavulánico en ciclos de 5 días, cuando esté indicado, puede ayudar a preservar la inmunidad humoral inducida por la vacuna.

Conflicto de intereses: los autores declaran la ausencia de conflictos de intereses.

Fuente de financiación: no consta.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: estudios en ratones sugieren que los antibióticos inducen una menor respuesta inmune a vacunas por alteración de la microbiota intestinal^{1,2}. Similares resultados se obtuvieron con adultos que recibieron la vacuna antigripal³. La ausencia de datos durante la infancia, con una mayor susceptibilidad a infecciones y uso de antibióticos en el momento en que se administran la mayoría de vacunas, confiere interés a este estudio.

Validez o rigor científico: la población está bien definida y constituye el 65% de la muestra de un estudio longitudinal previo sobre infecciones respiratorias. El registro de las variables dependiente (nivel de anticuerpos vacunales) e independiente (uso o no de antibióticos) es prospectivo, mientras que el análisis es retrospectivo. No encuentran diferencias entre casos y controles en cuanto a las pérdidas. La validez externa puede verse alterada por el sesgo socioeconómico de la muestra.

Aunque no existe cegamiento respecto a exposición y efecto, dadas las características del estudio, ello no debe afectar sensiblemente a los resultados. Se comprueba el mayor grado de efecto, una disminución mayor de los niveles de anticuerpos, ante mayor grado de exposición a los antibióticos.

Importancia clínica: este estudio muestra una disminución de niveles de la inmunogenicidad humoral en niños menores de 2 años tras el uso de ciertos antibióticos. El número de impacto en los expuestos ajustado (NIEa) para ceftriaxona es 22 y para amoxicilina/clavulánico es 15. Es decir, uno de cada 22 expuestos a ceftriaxona y uno de cada 15 a amoxicilina/clavulánico tendrá niveles de anticuerpos vacunales por debajo del umbral de protección*.

Se comprueba una asociación negativa significativa ($p < 0,01$) entre estos niveles de anticuerpos vacunales y el número de ciclos de antibióticos administrados.

El efecto se mantiene también tras las dosis de refuerzo y se ha visto especialmente para las inmunizaciones a difteria, tétanos, tosferina y neumococo. El uso de antibióticos no indicados en menores de 2 años confiere gran interés a estos hallazgos.

Por otro lado, el conocimiento de la fisiología de la respuesta inmune primaria, secundaria y de la memoria inmunológica⁴ explica la escasa repercusión clínica de la citada disminución de anticuerpos vacunales, al menos por el momento.

Aplicabilidad en la práctica clínica: estos hallazgos suponen un impulso más al uso racional de antibióticos en las consultas pediátricas. La mayor parte de los procesos febriles infantiles son de etiología viral y el uso juicioso de antibióticos

* El cálculo se ha realizado por los revisores a partir de los datos de los autores del artículo⁵.

de primera elección ayudará a paliar la descrita disminución de anticuerpos ante enfermedades prevenibles por vacunas.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Lynn MA, Tumes DJ, Choo JM, Sribnaia A, Blake SJ, Leong LEX, et al. Early-life antibiotic-driven dysbiosis leads to dysregulated vaccine immune responses in mice. *Cell Host Microbe*. 2018;23:653-60.e5.
2. Lynn DJ, Pulendran B. The potential of the microbiota to influence vaccine responses. *J Leukoc Biol*. 2018;103:225-31.
3. Hagan T, Cortese M, Roupael N, Boudreau C, Linde C, Maddur MS, et al. Antibiotics-driven gut microbiome perturbation alters immunity to vaccines in humans. *Cell*. 2019;178:1313-28.e13.
4. Zinkernagel RM, Bachmann MF, Kündig TM, Oehen S, Pirchet H, Hengartner H. On immunological memory. *Annu Rev Immunol*. 1996;14:333-67.
5. Calcupedev. Herramienta de cálculo epidemiológico en pediatría. E. Ortega Páez. Comité de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP. 2019 [en línea] [consultado el 05/12/2022]. Disponible en www.aepap.org/calculadora-estudios-pbe/