

# Club de revista

---

Vanessa Valenzuela Peralta  
Residente de pediatría UdeA  
Olga Morales  
Neumóloga pediatra



# Asthma and the Risk of Invasive Pneumococcal Disease: A Meta-analysis

Jose A. Castro-Rodríguez, MD, PhD,<sup>a</sup> Katia Abarca, MD, MPH,<sup>b</sup> Erick Forno, MD<sup>c</sup>

<sup>a</sup>*Division of Pediatrics, Department of Pediatric Pulmonology and Cardiology and* <sup>b</sup>*Department of Pediatric Infectious Diseases and Immunology, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; and* <sup>c</sup>*Division of Pulmonary Medicine, Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania*

Dr Castro-Rodríguez conceptualized and designed the study, reviewed and collected the data, drafted the initial manuscript, and reviewed and revised the manuscript; Dr Abarca made a substantial contribution to the analysis and interpretation of data and critically revised the manuscript for important intellectual content; Dr Forno reviewed and collected the data, conducted and interpreted the meta-analyses, and reviewed and revised the manuscript; and all authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

**DOI:** <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1200>

Accepted for publication Aug 28, 2019

Address correspondence to Jose A. Castro-Rodríguez, MD, PhD, Division of Pediatrics, Department of Pediatric Pulmonology and Cardiology, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Lira 44, 1er Piso, Casilla 114-D, Santiago, Chile. E-mail: [jacastro17@hotmail.com](mailto:jacastro17@hotmail.com)

**To cite:** Castro-Rodríguez JA, Abarca K, Forno E. Asthma and the Risk of Invasive Pneumococcal Disease: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2020;145(1):e20191200

# Introducción

*Streptococcus pneumoniae (SP)* es una de las causas más frecuentes de enfermedad invasiva (ENI), neumonía, otitis media y rinosinusitis en niños.

Puede ocurrir en niños sanos o con enfermedades de base.

Después de la introducción de PCV7 → 14.5 millones de ENI en menores de 5 años (826.000 muertes).

CDC y AAP → 4 dosis de PCV13 y 1 dosis de PPSV23 en niños con alto riesgo.

# Introducción



Vacunación con PPSV23 en asma → altas dosis de esteroide oral.



Asma: enfermedad crónica más común en niños.



Un estudio mostró aumento del riesgo de ENI en niños y adultos con asma en periodo de 1995-2002.



Objetivo: evaluar la evidencia reciente sobre el riesgo de ENI en niños con asma después de la introducción de vacunación con PCV.

# Métodos

- Búsqueda en: Medline, the Cochrane Collaboration clinical trials register, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature and Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature.
- “(((pneumococcal infections) OR (invasive pneumococcal disease) OR(pneumococcal pneumonia)) AND ((asthma OR wheezing))),”

# Métodos: criterios de inclusión



Estudios de cohortes o casos y controles que incluyan niños con y sin asma.



Evaluación de ENI: aislamiento de SP de fluido estéril mediante cultivo asociado a morbilidad o mortalidad.



Población con al menos PCV7, vacuna conjugada 10 serotipos o PCV13, no PPSV23.



Sin restricción de lenguaje.

# Métodos: criterios de exclusión



Sin datos específicos sobre asma en la población



Descripción de morbilidad y mortalidad en los niños con asma pero ausente en grupo control.



Revisiones de tema, cartas al editor, resúmenes o artículos con información insuficiente para el análisis.

# Desenlaces

## Primario

- Ocurriencia de ENI y neumonía neumocócica.

## Secundarios

- Ingresos hospitalarios
- Mortalidad
- Tiempo de estancia hospitalaria
- Necesidad de soporte ventilatorio invasivo
- Uso de medicamentos adicionales
- Todas las causas de neumonía
- Costo asociado con la enfermedad.

# Extracción de los datos y evaluación del riesgo de sesgos



Títulos y abstracts: 2 evaluadores.



Evaluadores revisaron cada artículo completo, que cumpliera con los criterios de inclusión.



Los artículos con datos incompletos → contactaron a autores.



Escala Newcastle-Ottawa → riesgo de sesgos.

# Análisis de los datos

Se la calcularon OR agrupados.

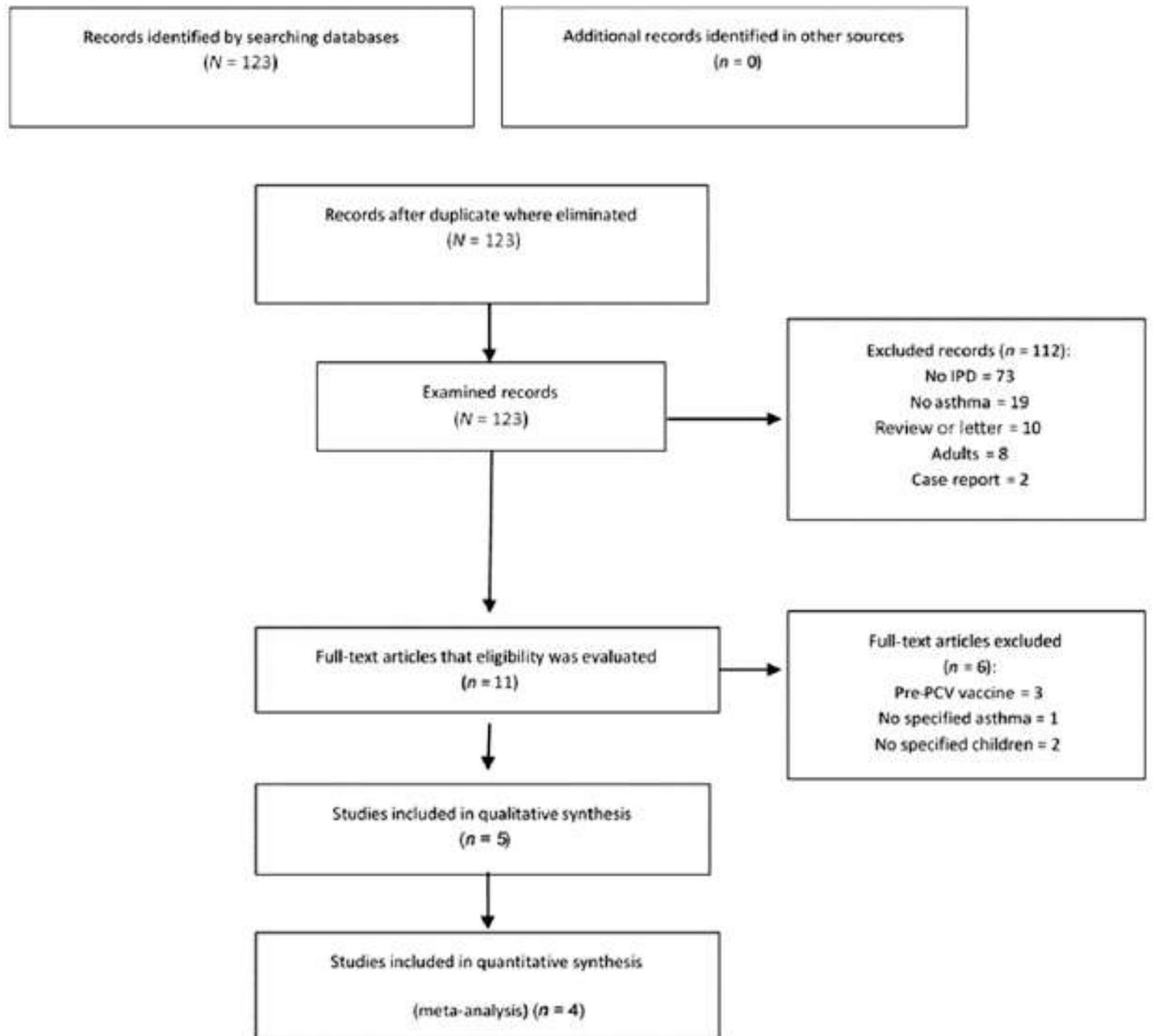
IC 95%

Heterogeneidad: test  $I^2$

<25% ausencia de sesgo; 26%–39% no importante; 40%–60% moderado; 60%–100% sesgo substancial.

Metaanálisis: programa Stata 14.0 (Stata Corp, College Station, TX) o Review Manager 5.3.

# Resultados



**TABLE 1** Summary of Studies Included in the Qualitative Summary and Quantitative Analysis

Author (Year)	Country (Region)	Study Design	Included Participants	Outcomes	Main Results, Notes, and Funding
Pilishvili et al <sup>13</sup> (2010)	United States (select counties in 8 US states)	CC	Children 3–59 mo old with IPD versus children without IPD of the same age living in same area. IPD defined on the basis of culture data from an active bacteria core surveillance system (2001–2004). Asthma was defined by report during questionnaires. IPD cases: <i>n</i> = 782  CG: <i>n</i> = 2512	IPD	IPD = 27% with asthma; CG = 18% with asthma  Risk of IPD (asthma compared to the CG): aOR = 1.8 (95% CI = 1.5–2.2); <i>P</i> < .001 Multivariable model (controlling for multiple comorbidities): aOR = 1.5 (1.1–2.1) Funding: CDC, National Vaccine Program RR for IPD among children with asthma:
Pelton et al <sup>14</sup> (2014) <sup>a</sup>	United States (claims data covering providers in several states)	RC	Children <18 y of age with high-risk and at-risk conditions for IPD versus children without risk conditions in 3 integrated health care claims database (2007–2010). Children <5 y old: 6 million person-years. Children 5–17 y old: 20.5 million person-years; IPD and asthma defined by using the <i>ICD-9</i> .	IPD, pneumococcal pneumonia, all-cause pneumonia	Age <5 y: aRR 1.6 (1.0–2.4) Age 5–17 y: aRR 2.1 (1.4–3.2) RR for pneumococcal pneumonia among children with asthma: Age <5 y: aRR 3.5 (3.0–4.0) Age 5–17 y: aRR 2.8 (2.6–3.1) Funding: Pfizer, Inc
Kwak et al <sup>15</sup> (2015)	Korea (whole-country database)	RC	Retrospective population-based cohort using Korean Health Insurance Review and Assessment database (2010–2011) 2010: 398 of 935 106 subjects had IPD. 2011: 428 of 952 295 subjects had IPD. IPD and asthma were defined by using the <i>ICD-10</i> .	IPD	In children 0–18 y of age, odds of asthma among IPD cases:  In 2010: aOR = 2.08 (1.25–3.45) In 2011: aOR = 3.26 (1.74–6.11) Unclear whether the risk pool overlapped between 2010 and 2011; also, ~50% of subjects in each year had asthma, suggesting a matched CC design, but it was not stated in the methods Funding: Pfizer Korea Ltd In children <18 y:
Weycker et al <sup>16</sup> (2016) <sup>a</sup>	United States (claims data covering providers in several states)	RC	Review of 3 integrated health care claims repositories (2007–2010) Children <18 y old: 26.5 million person-years; IPD and asthma defined by using <i>ICD-9</i>	IPD, all-cause pneumonia	aRR of IPD among children with asthma: 1.5 (1.1–2.0); aRR of pneumonia among children with asthma: 2.9 (2.9–3.0) Funding: Pfizer, Inc

Niños en grupo de edad → al menos 1 dosis de PCV7

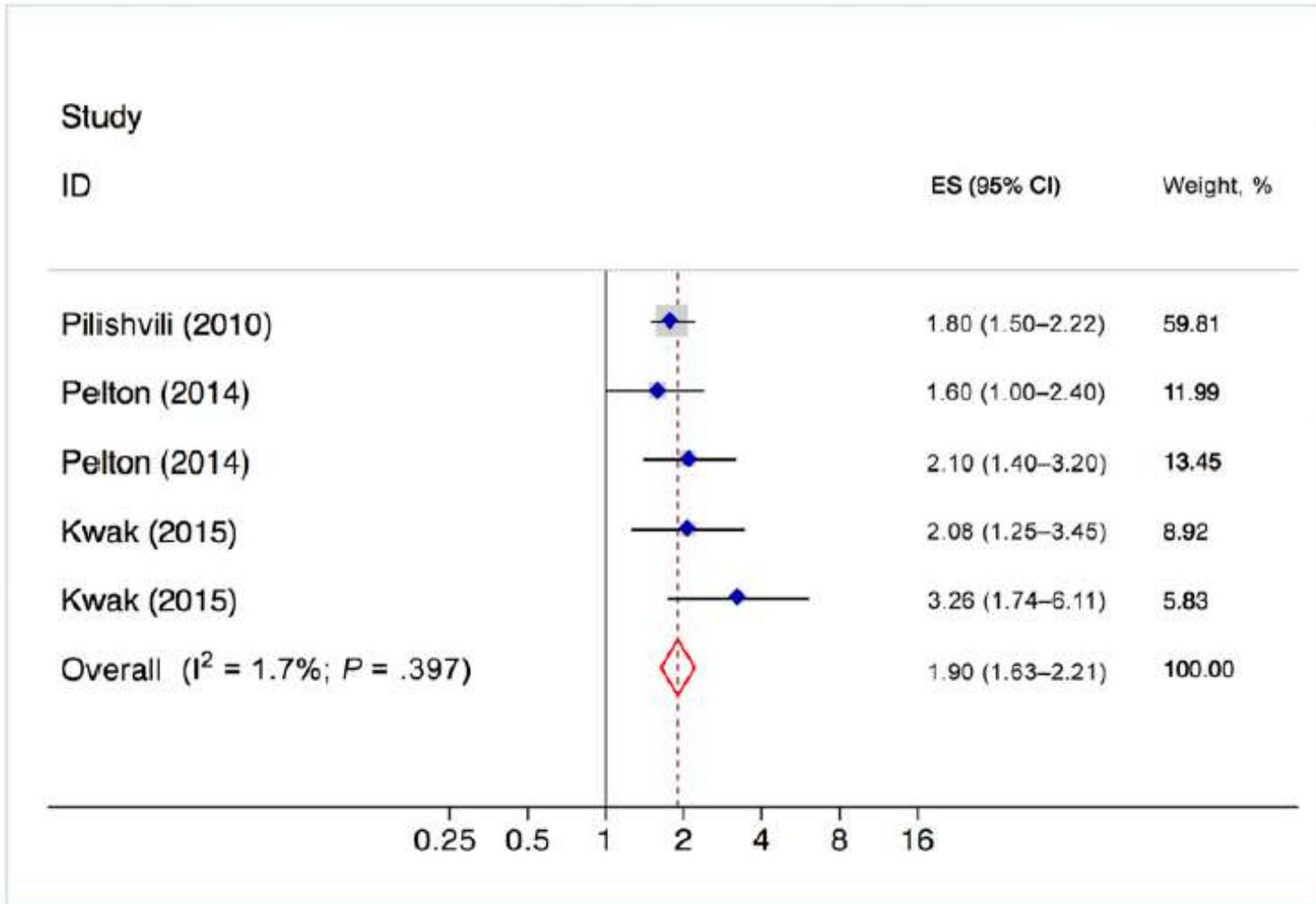
Dx de asma por CIE-9 o CIE-10.

89% niños <2ª ya tenían 3 dosis de PCV7

3 estudios fundados por la industria farmacéutica

No específica. Excluyeron los niños con asma >6 años (ya tenían PCV13 y PPSV23)

# Desenlace primario



Pelton et al

**RR según la severidad del asma:**

**< 5 años**

- Leve: 0.9
- Moderado 1.4
- Grave: 6.6

**5-17 años**

- Leve 1.7
- Moderado 2.6
- Grave: sin datos.

**Riesgo de neumonía neumocócica o de otra causa:**

**< 5 años:**

- 3.5 (3.0–4.0) para neumocócica
- 3.0 (3.0–3.0) para otras causas.

**5 a 17 años:**

- 2.8 (2.6–3.1) neumocócica
- 3.5 (3.4–3.5) para otras causas.

# Desenlaces secundarios

- Ningún estudio publicó desenlaces en asma respecto a mortalidad, admisiones hospitalarias, estancia hospitalaria, ingreso a UCIP, soporte ventilatorio invasivo o necesidad de medicamentos adicionales.
- Costo estimado (por 100.000 personas/año):
  - ENI en niños con asma leve: \$100 020.
  - ENI en niños con asma moderada: \$172 002
  - ENI en niños con asma grave: \$638 452

**Costo en  
controles sanos:  
\$72 581**

# Discusión

---

Niños con asma están en mayor riesgo de ENI y neumonía, incluso después de la introducción de la vacunación.

Odds incrementado 90% entre los niños con asma en poblaciones vacunadas con PCV7, vacuna conjugada de 10 valencias, PCV13 pero no en PPSV23.

Importancia en salud pública: recomendaciones de AAP y CDC.

No hay suficiente evidencia para hacer una recomendación específica.

# Discusión



Estudio de CC en niños con corticoide inhalado al menos 30 días → mayor colonización con *S. pneumoniae* que los que no tienen esteroides. (3.75 [1.72–8.18]).



Colonización por SP puede ser todos los preescolares y escolares con asma, independiente de la severidad de la enfermedad o de

Serotipo F, 4 y 9V más frecuentes



Estudio cuasi-cohorte en pacientes 12-35 años con asma → riesgo aumentado de neumonía con el uso recurrente de esteroides (RR: 1.83 [1.57–2.14]).

## Discusión

- Niños con otras condiciones atópicas también tiene respuesta disminuida frente a SP.
- Niños 3-8 años con eczema: 18% rta PPSV23 (frente 57% sin eczema). (OR: 0.2 [0.05-0.84]; P = .03).
- Quezada et al → niños con asma controlada y sin historia de infecciones respiratorias recurrentes tienen niveles de Ac y % de protección similares a niños sanos.
- NNV con PPSV23 para niños con asma de bajo riesgo 581-677, para asma de alto riesgo 318-371.

# Limitaciones

Pocos estudios en la literatura

No fue posible una evaluación formal de los sesgos de publicación.

Ninguno de los estudios tiene información sobre la terapia para el asma.

No hubo resultados de los desenlaces secundarios.

No fue posible un análisis cuantitativo sobre el desenlace de neumonía.

3 de los 4 estudios fueron apoyados por la industria farmacéutica.

# Conclusiones



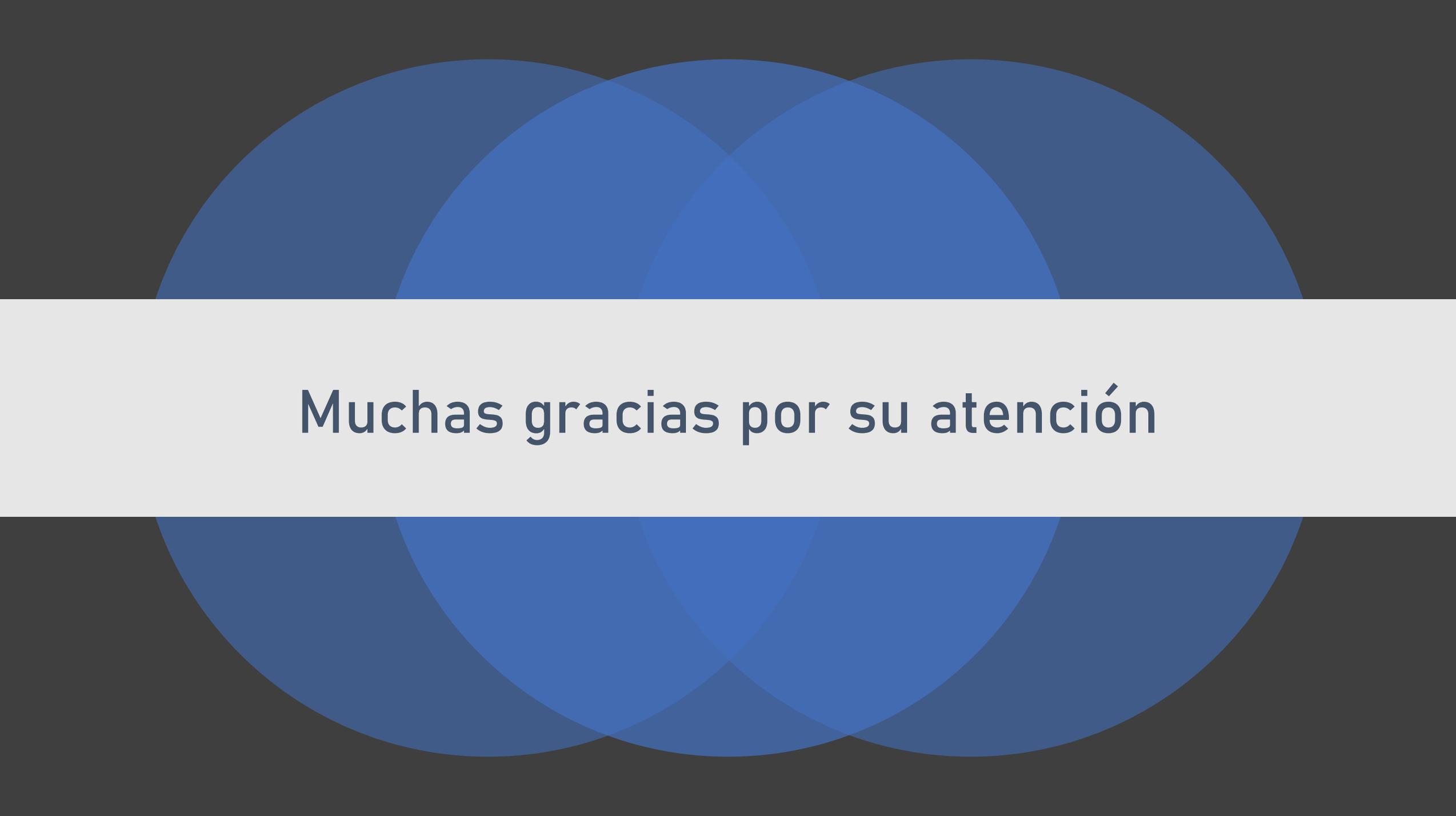
Los niños con asma que recibieron vacuna para neumococo dentro de su esquema regular, tienen hasta 90% más de probabilidad de ENI que los niños sin asma.



Neumonía por neumococo y otras causas, es significativamente más frecuente en niños con asma.



Recomendación de AAP y CDC: vacunación con PPSV23 en > 2 años con asma y dosis altas de esteroide oral.



Muchas gracias por su atención