



Pediatría basada en la Evidencia

¿Hay relación entre los últimos brotes de tosferina y el uso de vacuna acelular?

P. Aizpurua Galdeano^a, M. A. Rivas Fernández^b

Publicado en Internet:
14-abril-2014

Pilar Aizpurua Galdeano:
19353pag@gmail.com

^aPediatra. ABS 7 La Salut Badalona. Badalona, Barcelona. España

^bHospital General de Cataluña, Barcelona. Sant Cugat del Vallés, Barcelona. España.

Resumen

Durante la década de 1990, en EE. UU. se sustituyó progresivamente la vacuna contra la tosferina con células enteras (DTPw) por la acelular (DTPa), con menos efectos secundarios.

Se evalúa un estudio de casos y controles, realizado en California, que estudia las consecuencias del cambio vacunal en la incidencia de tosferina (diagnosticada por reacción en cadena de la polimerasa a *Bordetella pertussis* y *B. parapertussis*) en adolescentes durante un brote de la enfermedad en 2010.

Los resultados muestran que los adolescentes que recibieron cuatro dosis de DTPw en los dos primeros años de vida estuvieron más protegidos frente a la enfermedad que los que habían recibido cuatro dosis de DTPa. Para los que recibieron una vacunación mixta (DTPw y DTPa) hubo una clara relación (lineal y creciente) entre el número de dosis de DTPa recibidas y la probabilidad de tener tosferina, con un aumento del 40% en el riesgo de tosferina para cada dosis de DTPa adicional recibida.

La generalización de las vacunas acelulares se ha relacionado con la aparición creciente en los últimos años de brotes de la enfermedad. Aunque las causas son, sin duda, más complejas, la menor duración del efecto protector de esta vacuna parece jugar un papel importante.

Palabras clave:

- Tosferina
- Vacuna contra la tosferina
- Adolescente

Is there any relationship between the use of acellular pertussis vaccines and the latest outbreaks of pertussis?

Abstract

During the 1990s, United States gradually switched from whole cell (DTwP) to acellular pertussis vaccine (DTaP) due to safety concerns.

This case-control study evaluates the impact of the vaccination change on the incidence rate of whooping cough (diagnosed by pertussis polymerase chain reaction) among adolescents during an outbreak of the disease in 2010.

The results show that adolescents who received 4 doses of DTwP in the first two years of life were better protected against the disease than those who received 4 doses of DTaP. For those who received a mixed vaccination (DTwP and DTaP) there was a clear relationship between the number of doses of DTaP received and the likelihood of pertussis, with an increased risk of 40% for each DTaP additional dose.

The widespread use of acellular whooping cough vaccines has been related to the resurgence of disease outbreaks in recent years. Although causes are complex, the waning of vaccine-induced immunity appears to play an important role.

Palabras clave:

- Whooping cough
- Pertussis vaccine
- Adolescent

Este artículo se publica simultáneamente con la revista electrónica *Evidencias en Pediatría*.

Cómo citar este artículo: Aizpurua Galdeano P, Rivas Fernández MA. ¿Hay relación entre los últimos brotes de tosferina y el uso de vacuna acelular? Rev Pediatr Aten Primaria. 2014;16:81-4.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Rowhani-Rahbar A, Baxter R. Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers. *Pediatrics*. 2013;131:e1716-22.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar el riesgo de contraer la tosferina de los adolescentes de 10-17 años durante un brote de la enfermedad, según hubieran recibido en sus dos primeros años de vida la vacuna con células enteras (DTPw) o la forma acelular (DTPa). Además, se examinó si la dosis de recuerdo a partir de los 11 años con la vacuna acelular con baja carga antigénica (Tdpa) modificó el riesgo de enfermar.

Diseño: observacional retrospectivo, de casos y controles.

Emplazamiento: Kaiser Permanente Northern California (KPNC), red de 49 centros de salud de Atención Primaria y 19 hospitales con una base de datos común, en el norte de California.

Población de estudio: nacidos entre 1994 y 1999 que hubieran recibido cuatro dosis de vacuna *pertussis* durante sus primeros 24 meses y una 5.ª dosis a los siete años; fueron asignados a tres grupos: entre enero de 2010 y diciembre de 2011 se realizaron un total de 1037 determinaciones de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a *Bordetella pertussis* y *parapertussis*; 138 resultaron PCR positivos (grupo casos) y 899 negativos (primer grupo control). Como segundo grupo control, se emparejaron por sexo, etnia y centro 54 339 niños a los que no se había practicado PCR.

Se excluyeron los adolescentes que habían perdido el aseguramiento durante más de tres meses entre su undécimo cumpleaños (edad recomendada para la dosis de recuerdo Tdpa) y la prueba de PCR, para asegurar la clasificación de los adolescentes respecto a esta vacuna.

Medición del resultado: la variable de resultado principal fue la PCR a *B. pertussis* y *parapertussis*; se

compararon los casos (PCR-positivos) con controles (PCR-negativos y población general), evaluando el riesgo de tosferina en relación al tipo de vacuna recibida en la infancia temprana (cuatro DTPw, mixta DTPw/DTPa, o cuatro DTPa). Los datos se analizaron mediante regresión logística múltiple, ajustada por calendario, sexo, raza, centro sanitario y vacunación con Tdpa a partir de los 11 años.

Resultados principales: los vacunados con cuatro dosis de DTPa tuvieron más episodios de reinfección y/o PCR positivas que quienes habían recibido cuatro dosis de DTPw (*odds ratio* [OR] 5,63; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 2,55 a 12,46) o vacunación mixta DTPw y DTPa (OR 3,77; IC 95% 1,57 a 9,07).

La disminución del número de dosis de DTPw se asoció con un aumento significativo del riesgo a padecer tosferina ($p < 0,0001$): para cuatro dosis de DTPw, la OR de una prueba de PCR positiva a tosferina fue de 1,40 (IC 95% 1,20 a 1,62).

No se registraron complicaciones graves por tosferina.

Conclusión: quienes recibieron cuatro dosis de DTPw en sus dos primeros años de vida mostraron estar más protegidos frente a tosferina durante un brote epidémico que los que habían recibido cuatro dosis de DTPa. El grado de protección se correlacionó significativamente con el número de dosis con células enteras.

Los autores del estudio afirman que para diseñar una estrategia óptima debemos sopesar este beneficio frente al problema de seguridad de la DTPw, y plantean la necesidad de nuevas vacunas frente a la tosferina que resulten seguras a la vez que ofrezcan una mejor inmunidad a largo plazo.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: financiado por Kaiser Permanente Northern California (KPNC).

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: estamos asistiendo a los brotes epidémicos de tosferina más importantes de los últimos 50 años, a pesar de las altas tasas de inmuni-

zación infantil. La vacunación con DTPw se siguió de una disminución importante de la incidencia de tosferina. Sin embargo, a partir de la década de 1980 ha habido un aumento progresivo de su incidencia. Posiblemente, este aumento se puede explicar en parte por un mejor diagnóstico de la enfermedad, por el interés que suscita y por la generalización del uso de la PCR específica. Otro factor importante parece ser la menor duración de la protección que proporciona la vacuna DTPa¹.

Validez o rigor científico: es un estudio de casos y controles en el que la exposición (número y tipo de vacunas), las PCR y los datos personales se obtienen de la base de datos de KPNC, lo que podría ser causa de sesgo de información. De hecho, no constaba en la base de datos la etnia de un 20% de los participantes. Sin embargo, los autores citan que la información de las vacunaciones es exacta. Otra posible causa de sesgo podría derivarse del sistema de aseguramiento americano, que no es universal y se puede perder según la situación económica-laboral.

Por lo demás, existe una definición clara de la población de estudio, de la exposición y del efecto. El grupo de casos (138 niños diagnosticados de tosferina con PCR positiva) se compara con dos grupos control diferentes: uno de 899 participantes a los que se realizó una PCR que fue negativa, y un segundo grupo de 54 339 niños de su población general apareado por sexo, etnia y centro. Aunque hubiera sido deseable, no fue posible aparear por edad, por existir colinealidad. Los autores muestran con detalle la relación temporal de los acontecimientos y el gradiente de respuesta. El análisis realizado es correcto.

Importancia clínica: los adolescentes que habían recibido cuatro dosis de DTPa en su infancia tuvieron más probabilidad de padecer tosferina, con un riesgo relativo de 5,95 (dato calculado por las autoras a partir de la OR del estudio), que los que recibieron cuatro dosis de DTPw. Los resultados fueron similares con el otro grupo control. En los niños que habían recibido una primovacuna mixta

(DTPw/DTPa), el riesgo de padecer tosferina aumentó un 40% por cada dosis adicional de DTPa.

El efecto observado es importante si tenemos en cuenta que la enfermedad en los lactantes pequeños puede ser grave y, en ocasiones, incluso mortal. Una revisión Cochrane de 2012² concluía que las vacunas DTPa multicomponente (≥ 3) pueden ser menos efectivas que las DTPw de “alta eficacia” pero no que las de “baja eficacia”, aunque las vacunas DTPa de uno o dos componentes sí son menos efectivas. Sin embargo, este aspecto no se valora en el estudio que comentamos (Tabla 1). Otras publicaciones sobre brotes epidémicos de tosferina realizados en Canadá y Australia³ coinciden con los resultados que se presentan en este estudio.

Aplicabilidad en la práctica clínica: parece que nos encontramos ante un resurgimiento de la tosferina y que se precisan vacunas más efectivas y duraderas. Mientras esto ocurre, es importante que tengamos un alto índice de sospecha ante la enfermedad, que se vacune a los lactantes pequeños “en tiempo”, y que se cumpla con el calendario vacunal también en los niños mayores. En este sentido, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) recomienda vacunar con Tdpa a los 6 y a los 14 años. Sin embargo, a los 14 años, la vacuna administrada en la mayoría de las comunidades sigue siendo la Td. También se recomienda en caso de brote epidémico la vacunación con Tdpa de las embarazadas en el tercer trimestre de embarazo y la estrategia *cocooning* para prevenir la tosferina en los lactantes más pequeños^{5,6}.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

DTPa: vacuna frente a difteria, tétanos y tosferina acelular
 • **DTPw:** vacuna frente a difteria, tétanos y tosferina de células enteras • **IC 95%:** intervalo de confianza del 95% • **KPNC:** Kaiser Permanente Northern California • **OR:** odds ratio
 • **PCR:** reacción en cadena de la polimerasa • **Tdpa:** vacuna acelular con baja carga antigénica.

Tabla 1. Características y composición de las vacunas con componente tosferina. CAV-AEP⁴

Nombre comercial (laboratorio)	Indicación	Rango de edad recomendado	Composición: antígenos de la tosferina
Infanrix Hexa® (GlaxoSmithKline)	Primovacunación y refuerzo	6 semanas a 3 años	Toxoide pertúsico: 25 µg Hemaglutinina filamentosa: 25 µg Pertactina: 8 µg
Hexyon® (Sanofi Pasteur MSD)	Primovacunación y refuerzo	6 semanas a 2 años	Toxoide pertúsico: 25 µg Hemaglutinina filamentosa: 25 µg
Infanrix-IPV+Hib® (GlaxoSmithKline)	Primovacunación y refuerzo	2 meses a 5 años	Toxoide pertúsico: 25 µg Hemaglutinina filamentosa: 25 µg Pertactina: 8 µg
Pentavac® (Sanofi Pasteur MSD)	Primovacunación y refuerzo	2 meses. La ficha técnica no especifica edad máxima, aunque por sus componentes D y P no puede administrarse a mayores de 7 años	Toxoide pertúsico: 25 µg Hemaglutinina filamentosa: 25 µg
Infanrix® (GlaxoSmithKline)	Primovacunación y refuerzo	2 meses a 7 años	Toxoide pertúsico: 25 µg Hemaglutinina filamentosa: 25 µg Pertactina: 8 µg
Boostrix® (GlaxoSmithKline)	Refuerzo	A partir de los 4 años	Toxoide pertúsico: 8 µg Hemaglutinina filamentosa: 8 µg Pertactina: 2,5 µg (baja carga antigénica)
Triaxis® (Sanofi Pasteur MSD)	Refuerzo	A partir de los 4 años	Toxoide pertúsico: 2,5 µg Hemaglutinina filamentosa: 5 µg Pertactina: 3 µg Fimbrias tipo 2 y 3: 5 µg (baja carga antigénica)

CAV-AEP: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría.

BIBLIOGRAFÍA

- Cherry JD. Epidemic Pertussis in 2012-The Resurgence of a Vaccine-Preventable Disease. *N Engl J Med*. 2012;367:785-7.
- Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD001478.
- Sheridan SL, Ware RS, Grimwood K, Lambert SB. Number and order of whole cell pertussis vaccines in infancy and disease protection. *JAMA*. 2012;308:454-6.
- Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría. Fichas técnicas de vacunas [en línea] [consultado el 26/11/2013]. Disponible en <http://vacunasaep.org/profesionales/fichas-tecnicas-vacunas>
- Ruiz-Canela Cáceres J, Aizpurua Galdeano P. ¿En una epidemia de tos ferina es útil la estrategia de nido? *Evid Pediatr*. 2013;9:3.
- Campins M. Tos ferina en España. Situación epidemiológica y estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Tosferina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31:240-53.