

---

# Vacunas acelulares para la prevención de la tos ferina en niños

Colaboración Cochrane.

---

## Introducción

La tos ferina o *pertussis* es una infección respiratoria causada predominantemente por el organismo *Bordetella Pertusis*, aunque también puede ser causada por *Bordetella Parapertussis*. Desde 1950 están disponibles vacunas hechas con *Bordetella Pertusis* entera muerta, pero incluso en países desarrollados con programas de inmunización bien establecidos sigue habiendo epidemias de tos ferina, y hay niños que mueren por esta enfermedad.

Parece haber tres razones para el fallo en el control de la tos ferina en los países desarrollados:

- Ni la inmunización, ni la infección confieren inmunidad de por vida.

---

El contenido completo de esta revisión puede consultarse en el CD 2001, issue 2, CD 1 de 2 de la Cochrane Library.

El resumen y traducción para la revista Pap ha sido realizado con permiso de la Colaboración Cochrane por la Dra. N. Lobato Gómez.

- Aunque la tos ferina siempre se ha visto como una enfermedad de niños, hay evidencia reciente de que los adultos sufren formas leves de la infección y actúan como reservorio. Desgraciadamente, la vacuna de células enteras (WPV) es inadecuada en adultos por la alta incidencia de efectos secundarios que tiene en ellos.
- Incluso en niños, la vacuna de células enteras produce una toxicidad tal que a veces induce a suspender la pauta de vacunación. Dado que durante la producción de vacunas de células enteras no se pueden eliminar los componentes indeseables, una potencia aceptable se asocia a algún grado de toxicidad. Tiene una incidencia relativamente alta de reacciones menores como fiebre, irritabilidad y dolor en el lugar de inyección, pero también una incidencia muy baja de reacciones transito-

rias severas como episodios de hipotonía-hiporrespuesta, convulsiones y encefalopatía aguda. Además, existe la percepción generalizada de que la vacuna de células enteras (WPV) puede ser responsable de alteraciones neurológicas serias y permanentes. Esta preocupación persiste a pesar de que durante los años 80 algunas investigaciones mostraron que estos problemas posiblemente no eran causados por la WPV, y en cualquier caso mucho menos por la vacuna que por la propia tos ferina.

A finales de los 70 y principios de los 80, muchos países desarrollados suspendieron el uso de WPV cuando a la preocupación por la toxicidad se unió la evidencia epidemiológica de eficacia inadecuada. Rápidamente hubo un resurgimiento de la tos ferina. En Japón, esto se controló cambiando a vacunas acelulares (APV), introducidas sobre la base de estudios de campo no randomizados. Las vacunas de células enteras se reintrodujeron en el Reino Unido, pero en Suecia, Italia y Alemania siguieron siendo voluntarias, con baja tasa de vacunación (en Italia, en 1991, 40%), y la tos ferina siguió siendo endémica. Incluso en países como Australia, donde la tos ferina nunca fue excluida del calendario vacunal, la

aceptación de esta vacuna es variable y ocurren epidemias.

Las vacunas de *pertussis* acelulares se desarrollaron con la esperanza de que fueran tan efectivas como las de células enteras, y menos reactogénicas. Se han identificado cuatro antígenos para su inclusión en estas vacunas:

- Toxina *pertussis* (TP, a veces conocido como factor promotor de la linfocitosis) parece ser la responsable de muchas de las características fisiopatológicas de la tos ferina. Todas las vacunas acelulares actualmente disponibles contienen alguna forma de TP detoxificada.
- Hemaglutinina filamentosa (HF) se cree que hace que la *Bordetella* se fije al epitelio respiratorio. Hasta la fecha, se ha incluido en todas las vacunas acelulares que contienen dos o más antígenos.
- Pertactina (Ptn), conocida originalmente como la proteína de la membrana externa, se cree que está implicada en la fijación y entrada a la célula.
- Antígenos de las fimbrias son proteínas de las fimbrias de *Bordetella Pertussis*. También se conocen como aglutinógenos, y su papel en la infección y la inmunidad está poco claro. Después de la infección natural o de

la vacuna de células enteras, los anticuerpos frente a aglutinógenos no siempre se detectan. Sin embargo, un alto nivel de estos anticuerpos parece proteger contra la enfermedad. Hay tres serotipos mayores de antígeno de fimbrias en *Bordetella Pertussis*: de ellos, los tipos dos y tres se han usado en vacunas acelulares.

Japón fue el primer país en aprobar las vacunas acelulares para uso clínico, y su introducción se siguió de una marcada disminución de la incidencia de tos ferina. Desde entonces se han desarrollado varias vacunas acelulares, algunas basadas en la tecnología japonesa y otras que han usado distintas técnicas de purificación y tecnología recombinante. Actualmente disponemos de varios ensayos randomizados y controlados que examinan la eficacia y seguridad de estas vacunas, y son el tema de esta revisión sistemática. La revisión trata el uso de estas vacunas en niños. En adultos hay todavía pocos ensayos de reactogenicidad, y aún no hay datos sobre su eficacia.

## Objetivos

Esta revisión pretende contestar a estas cuatro preguntas:

1. Las vacunas acelulares, ¿protegen contra la tos ferina?

2. Si es así, ¿diferentes vacunas dan distintos niveles de protección?

3. ¿Las vacunas acelulares protegen tanto como las de células enteras, a las que pretenden sustituir?

4. ¿Las vacunas acelulares producen menos efectos colaterales que las de células enteras?

## Criterios para la inclusión de estudios en esta revisión

---

### Tipos de estudios

1. Ensayos doble ciego, randomizados, controlados (RCTs), sobre la eficacia de vacunas de *pertussis* acelular, con seguimiento activo de los participantes y verificación de los casos de tos ferina por laboratorio.

2. RCTs doble ciego sobre la seguridad de las vacunas de *pertussis* acelular.

### Tipos de participantes

Se eligieron niños que tenían menos de 6 años de edad al comenzar el estudio.

### Tipos de intervención

En el grupo experimental hubo 2 tipos de intervención:

1. *Pertussis* acelular (Pa).
2. DTPa.

En el grupo control hubo cuatro tipos de intervención:

1. Vacuna pertussis de células enteras (Pw).
2. Difteria-tétanos-pertussis de células enteras (DTPw).
3. Placebo.
4. Difteria-tétanos (DT).

### Tipos de medida de resultados

El principal resultado en medidas de eficacia fue la incidencia de tos ferina tras la inmunización, ajustada a la duración del seguimiento.

Los ensayos que comparaban las vacunas acelulares con placebo/DT randomizados permitieron determinar la eficacia absoluta de la vacuna. Esta eficacia absoluta, que se usa habitualmente en ensayos sobre vacunas, representa el porcentaje de casos potenciales de enfermedad que no se han producido debido a la vacuna.

La valoración de la eficacia puede variar mucho en distintos estudios según la definición de caso usada. En esta revisión se examinaron dos definiciones de caso:

1. Tos ferina: Veintiuno o más días consecutivos de tos paroxística con confirmación de infección por *Bordetella Pertussis* por cultivo, serología adecuada o contacto con un conviviente con un cultivo positivo a *Bordetella Pertussis* (definición recomendada por la OMS).

2. Enfermedad por *Pertussis*: Siete o más días consecutivos de tos con confirmación de *Bordetella Pertussis* por cultivo o serología adecuada.

Los principales resultados en medidas de seguridad fueron:

1. Pauta de vacunación no completa debido a los efectos adversos.
2. Muerte debida a cualquier causa.
3. Muerte debida a infección.
4. Encefalopatía.
5. Convulsiones.
6. Episodios de hipotonía-hiporrespuesta.
7. Algunos efectos adversos menores, habitualmente relacionados con WPV: anorexia, adormecimiento, fiebre, irritabilidad, llanto prolongado, vómitos, dolor, enrojecimiento, e induración del sitio de inyección.

### Estrategia de búsqueda para identificación de estudios

Se hicieron dos búsquedas, en marzo del 1997 y marzo de 1998, en Medline y en el Registro de Ensayos Controlados de Cochrane.

La investigación no se hizo sólo en inglés, pues éste es una fuente de sesgo potencial.

### *Métodos de la Revisión*

Los trabajos identificados fueron revisados conociéndose sus autores y publicación, de forma no ciega.

La calidad de los trabajos se clasificó en A, B, C, D.

- A. Se documenta en el trabajo que la asignación de las vacunas es doble ciego.
- B. No se reporta adecuadamente que sea doble ciego, aunque se afirma que sí.
- C. No hay un doble ciego adecuado.
- D. No se da puntuación.

Durante la extracción de datos se aplicaron la siguientes reglas:

1. Serie primaria de vacunas, se consideró las primeras dosis de vacunas aplicadas a niños previamente no inmunizados.
2. Se definió la fiebre como una temperatura de 38 grados o más. Se definió como fiebre moderada/severa más de 39 grados C.
3. El enrojecimiento o inflamación moderado/severo se consideró una reacción de 2 cm. o mayor.
4. Si en los trabajos se especificaba el número de muertes, se contaron, y si no, se confirmó que:
  - Todos los abandonos de la pauta vacunal fueron por otras causas (no muerte).

– Todos los sujetos completaron el estudio.

– El trabajo especificaba que no hubo reacciones serias, definiendo muerte como una reacción seria.

5. Se registraron datos de encefalopatía, convulsiones, o episodios de hipotonía-hiporrespuesta si cada trabajo los declaraba explícitamente, o si declaraba que no había habido ningún caso, especificándolo.

### **Descripción de los estudios**

Se identificaron seis estudios randomizados controlados en la revisión de eficacia, y 45 estudios aportaron datos sobre seguridad.

### **Calidad metodológica**

Para la selección de estudios se exigió que fueran doble ciego. Casi todos los estudios tuvieron categoría B, por no ser explícitos en todos los detalles de asignación ciega de vacunas.

Todos los estudios de seguridad hicieron un seguimiento activo de efectos adversos a intervalos regulares, excepto uno que hizo un solo seguimiento a los 18 meses.

### **Resultados y discusión**

#### *Eficacia*

Dado que en los estudios incluidos

hubo diferencias entre pautas de inmunización, definición de casos, duración del seguimiento, tasas de incidencia de tos ferina, localidad, raza, y otros factores, los resultados deben interpretarse con cautela. Sin embargo, de los datos pueden sacarse varias conclusiones:

1. No todas las vacunas de células enteras son tan eficaces como se pensaba. En dos de estos estudios se usó una vacuna de células enteras de baja eficacia. Esto tiene implicaciones al comparar las vacunas acelulares con las de células enteras, sin un grupo control con placebo.
2. La eficacia de las vacunas acelulares de uno o dos componentes es claramente menor que la de las de tres o cuatro componentes. La diferencia es más marcada cuando en la definición de casos se incluyen los casos más leves.

Actualmente no hay datos para determinar si hay una diferencia significativa entre las vacunas de tres y cuatro componentes. Las comparaciones entre distintos estudios no sugieren que haya diferencia, el único estudio que compara vacunas de tres y cuatro componentes muestra una pequeña diferencia, no estadísticamente significativa.

Además, hay que considerar tres puntos al ver los resultados de eficacia.

- Los estudios midieron la eficacia de una vacuna, no la efectividad de un programa de vacunación.
- El cumplimiento del programa de inmunización es probablemente mayor en estos estudios que en la vida real, la efectividad real sería probablemente menor.
- Sin embargo, cuando se dispuso de los datos de la población que se intentó vacunar y no completó la pauta, la eficacia de la vacunación en ellos sólo fue un poco menor que en los que siguieron el programa completo.

Los estudios revisados no dejan claro cual es la duración de la protección de la primera serie de vacunas. Actualmente, los recuerdos de vacuna acelular se administran igual que los de vacuna de células enteras, pero ésto no es necesariamente lo óptimo. Algunos de los estudios continuarán para darnos esta información.

Finalmente, mientras las vacunas acelulares pueden tener su sitio en países desarrollados, donde la mortalidad por tos ferina es baja y los efectos adversos importan más, en los países subdesarrollados estas vacunas pueden ser prohibitivamente caras. La alta morbimortalidad por tos ferina en estos países hace que importen menos los efectos secun-

darios y mucho más la efectividad, que en las acelulares es menor que en las mejores vacunas de células enteras.

## Seguridad

Los datos de seguridad muestran un claro patrón de disminución de efectos adversos en las acelulares respecto a las de células enteras. Ésto incluye no sólo reacciones menores como fiebre, irritabilidad, dolor local e inflamación, sino también reacciones severas como convulsiones o episodios de hipotonía-hiporespuesta.

Sin embargo, no se vio beneficio en convulsiones y en hipotonía-hiporespuesta después de las dosis de recuerdo, ni en encefalopatía después de la serie primaria, pero mientras las primeras fueron muy poco frecuentes, las dos últimas no se dieron en ningún caso con ninguna de las vacunas.

En niños vacunados en la serie primaria con vacuna de células enteras, la incidencia de efectos adversos es menor si la dosis de recuerdo es acelular que si es de células enteras. Esta situación de transición es la de algunos países que están pasando a células enteras. Sin embargo, se vio un inesperado aumento de los efectos adversos locales en niños vacunados con acelular en la serie primaria, y con dosis de recuer-

do de la misma. Aunque estas reacciones locales fueron menos frecuentes que en los vacunados con células enteras en todas las dosis, ésto plantea dos temas:

Primero: Si este aumento de efectos ocurre en la dosis de recuerdo al entrar al colegio, sería interesante comprobar si la vacuna acelular mantiene su baja reactividad también en esta dosis. Tendremos esta respuesta cuando la cohorte de receptores de vacuna acelular alcance la edad escolar.

Segundo: Este hallazgo puede tener implicaciones a largo plazo si se quiere usar vacunas acelulares en adolescentes y adultos para reducir la *Bordetella* circulante. Al principio, esta población habrá recibido de niños las vacunas de células enteras, y las reacciones al recuerdo acelular serán mínimas. Pero al cabo de unos años más, adolescentes y adultos habrán recibido una serie primaria acelular de niños, y la incidencia de efectos adversos a recuerdos acelulares podría ser inaceptablemente alta.

Al comparar vacunas acelulares con placebo, no se apreció diferencia significativa en la incidencia de efectos adversos severos o menores. La única excepción fue el enrojecimiento del lugar de inyección, que fue significativamente menor en el placebo.

## Respuestas a las preguntas planteadas en la revisión

1. *Las vacunas acelulares, ¿protegen contra la tos ferina?*

Todas las vacunas acelulares confieren al menos algo de protección contra la tos ferina clásica. Las vacunas de componente único que contienen sólo toxina *pertussis* pueden no proteger contra infecciones leves por *B. Pertussis*.

2. *Los diferentes tipos de vacuna acelular, ¿confieren diferente protección?*

De los distintos tipos de vacuna acelular actualmente disponibles, aquellos de multicomponentes (tres o cuatro antígenos) confieren más protección contra tos ferina y *pertussis* leve que las de uno o dos componentes.

3. *Las vacunas acelulares ¿protegen contra la *pertussis* tanto como las vacunas de células enteras, a las que intentan reemplazar?*

Los estudios hasta la fecha indican que las vacunas acelulares de multicomponentes son más efectivas que algunas vacunas de células enteras, pero pueden no ser tan efectivas como la mejor vacuna de células enteras.

4. *¿Las vacunas acelulares tienen menos efectos colaterales que las de células enteras?*

Las vacunas acelulares tienen menos efectos colaterales que las de células en-

teras durante la serie primaria de inmunizaciones, cuando se usan en preescolares y niños de 4 a 6 años que han recibido una serie primaria con células enteras, y cuando se usan en niños pequeños tras una serie primaria acelular. No hay estudios en niños de 4 a 6 años con serie primaria acelular.

## Conclusiones de los revisores. Implicaciones para la práctica

Las implicaciones son diferentes en países desarrollados o en desarrollo. En países desarrollados, la muerte por tos ferina es rara y la aceptación de los padres es determinante para completar el calendario vacunal. En estas circunstancias, el perfil de las vacunas acelulares, con menos efectos colaterales, favorece su uso, aún sacrificando parte de su efectividad. Los datos de eficacia de que disponemos favorecen el uso de las vacunas de multicomponentes sobre las de uno o dos componentes.

En los países en desarrollo, donde el riesgo de *pertussis* es más alto y los casos son más probablemente fatales, es necesario que la vacuna sea eficaz. Si la vacuna acelular ha demostrado ser menos efectiva que la de células enteras, aunque con menos efectos secundarios, el aumento de mortalidad y morbilidad que podría causar un rebrote de tos fe-



rina anularía sus ventajas. Además, el alto coste podría limitar su uso en países en desarrollo.

### **Implicaciones para la investigación**

Actualmente hay muchas lagunas en nuestro conocimiento de las vacunas acelulares. Una de las más notables es que la óptima composición de estas vacunas todavía no está definida. Todas las vacunas incluidas en esta re-

visión incluían algún tipo de toxina *pertussis* inactivada, y todas las de más de un componente incluían hemaglutinina filamentosa. Aunque las vacunas de multicomponentes son más efectivas que la de uno o dos componentes, aún no se ha determinado si esta eficacia podría mantenerse o incluso mejorarse, encontrando un perfil mejor, al eliminar la toxina, la hemaglutinina o ambas de la formulación de la vacuna.

