

## Vacuna de la tos ferina. Eficacia vacunal

ENRIQUE BERNAOLA

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. España.  
bernaola@teleline.es

La tos ferina es una enfermedad infecciosa de las vías respiratorias, producida por la bacteria *Bordetella pertussis*, que afecta preferentemente a la edad infantil. La enfermedad es poco frecuente en países desarrollados debido a las altas coberturas vacunales, pero se siguen produciendo casos, sobre todo en menores de un año. La tos ferina supone un importante problema de salud pública en el mundo. *B. pertussis* causa 20-40 millones de casos al año y una mortalidad estimada de 200.000-400.000 personas cada año, en su mayoría niños<sup>1</sup>. Las muertes ocurren especialmente en los niños más pequeños con factores de riesgo, como enfermedades intercurrentes o prematuridad<sup>2</sup>.

El tratamiento antibiótico tiene una eficacia moderada cuando no se inicia en los primeros momentos de la enfermedad y las medidas de soporte y la asistencia respiratoria, en los casos más graves, son especialmente importantes.

### Epidemiología y fisiopatología

La incidencia ha ido disminuyendo desde que se implantó la vacunación de forma sistemática y, a medida que la cobertura vacunal se acerca a los valores actuales, superiores al 95%, la cifra de casos es menor (fig. 1). La tasa de incidencia de tos ferina declarada en España en el año 2002 es de 0,88 casos por 100.000 habitantes<sup>3</sup>.

En los EE.UU. los valores de incidencia descendieron espectacularmente a medida que la vacunación se fue incrementando. En los últimos años, el número de casos ha aumentado moderadamente (fig. 2).

La mortalidad también se ha mantenido estable en la última década<sup>4</sup>. La incidencia de la enfermedad en los adultos es cada vez mayor y son, junto a los adolescentes, los responsables del contagio a los niños menores de un año con vacunación incompleta<sup>5</sup>.

*Bordetella pertussis* se transmite a través de las secreciones respiratorias. La enfermedad se desarrolla por la capacidad de adherencia del germen a las células del epitelio de las vías respiratorias, el daño que produce en éstas y la afectación de la inmunidad local, por medio de las toxinas y otros componentes antigénicos de su estructura (tabla 1). Debido a este mecanismo patogénico, se entiende la falta de eficacia del tratamiento antibiótico cuando se instaura tardíamente. La toxina pertúsica (TP) es la que pasa a la sangre y condiciona la sintomatología sistémica de la enfermedad. La encefalopatía que se produce en algunos casos no está claramente explicada, se piensa

### Puntos clave

- No existe evidencia de que ninguna de las vacunas antipertusis interrumpen la transmisión de la infección.
- La inmunidad producida por la vacunación o la infección natural, no es "para siempre".
- La vacuna antipertusis acelular DTPa se debe usar en primovacuna y en las dosis de recuerdo. El Comité Asesor de Vacunas de la AEP recomienda la primovacuna con 3 dosis de vacuna antipertusis acelular.
- La infección por *B. pertussis* en adolescentes y adultos es la fuente de contagio principal para niños menores de 12 meses.
- La reactogenicidad de la vacuna acelular de tos ferina es sensiblemente menor que la producida por la vacuna de células completas.
- La inmunogenicidad de la vacuna acelular es similar a la producida por la vacuna de células completas.

que la anoxia condicionada por la tos paroxística, las microhemorragias producidas en el parénquima cerebral y los trastornos metabólicos inducirían esta infrecuente complicación<sup>6</sup>.

### Vacunas

Existen dos tipos de vacunas: la vacuna de células enteras y la vacuna acelular, con 2 presentaciones: la de carga antigénica estándar y la de adultos con baja carga antigénica.

#### Vacuna de células enteras

Esta vacuna contiene *B. pertussis* inactivados por formol, en una cantidad que oscila entre 15 y 20 millones de bacilos.

**Inmunogenicidad.** La inmunogenicidad es superior al 80% tras recibir 3 dosis de vacuna. No existen parámetros subrogados que indiquen claramente la tasa de anticuerpos mínima para proteger contra la enfermedad. La cantidad de anticuerpos

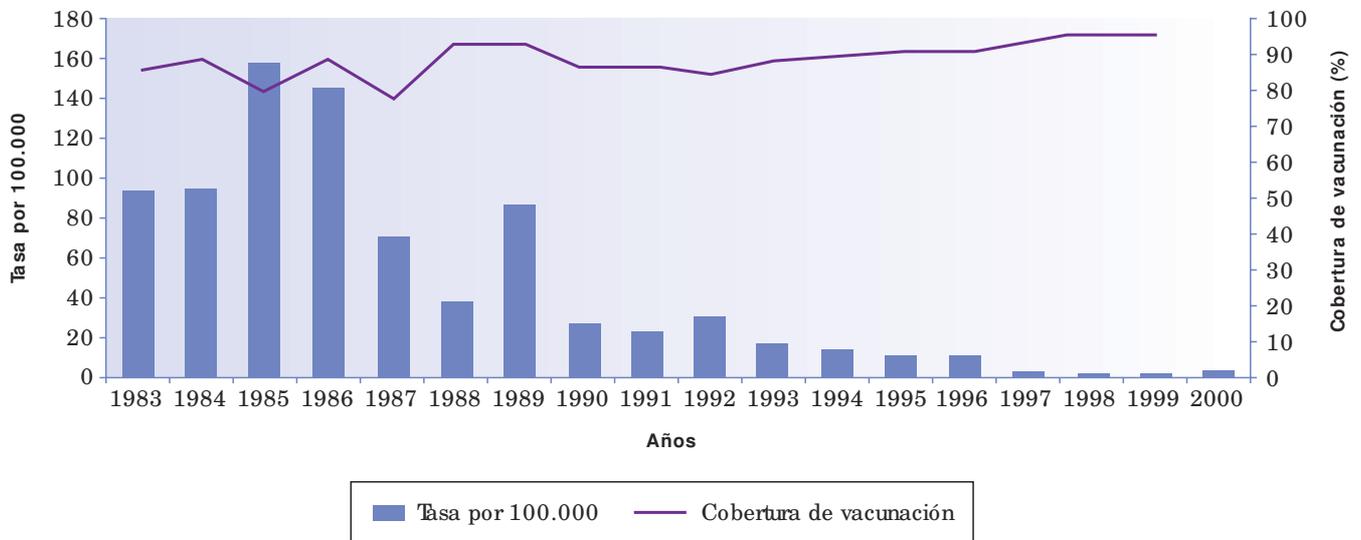


Figura 1. Incidencia de tos ferina y cobertura vacunal en España. Tomada de RENAVE<sup>3</sup>.

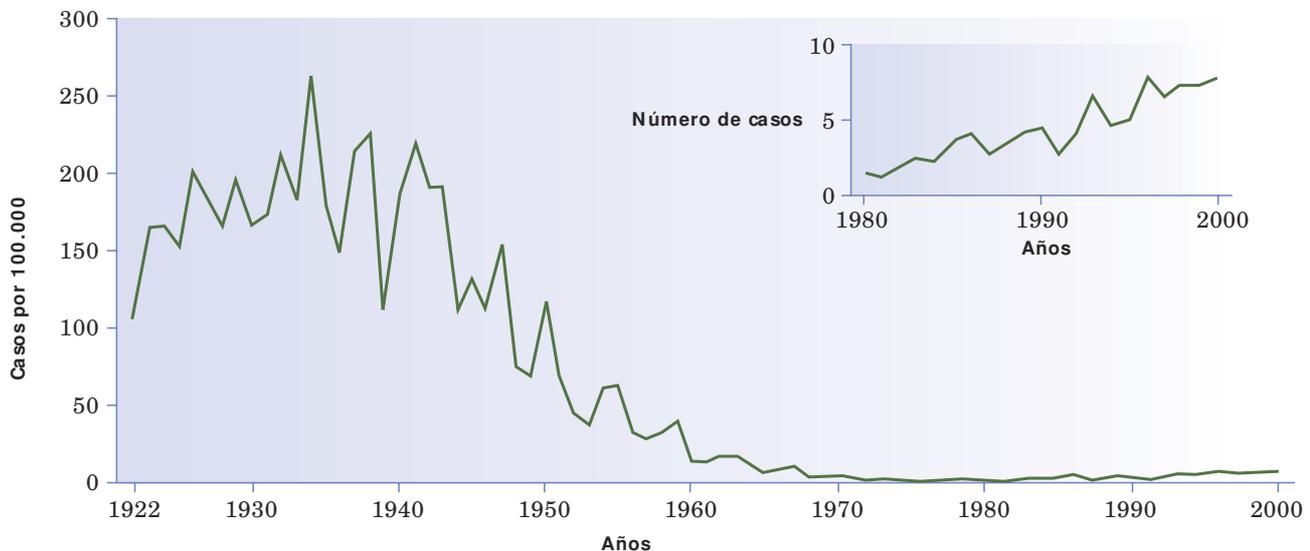


Figura 2. Incidencia de tos ferina en los EE.UU.<sup>4</sup>.

producidos por la primovacuna depende de las concentraciones de TP previas que pasan a través de la placenta<sup>7</sup>. La duración de la inmunidad es variable: a los 2 años de la primovacuna comienza a descender la tasa de anticuerpos y, entre los 7 y los 12 años después de la cuarta dosis de vacuna, la protección desaparece en un 50% de los vacunados<sup>8</sup>. La variabilidad de la protección vacunal está influida por el tipo de vacuna administrada, el número de dosis recibidas y la pauta vacunal realizada.

Está bien documentado desde hace años que la vacuna de la tos ferina protege frente a la enfermedad después de la exposición<sup>9</sup>. Los porcentajes de protección superan el 85%<sup>10,11</sup> y la efectividad de la vacunación viene indicada por la disminución de la morbilidad y la mortalidad a medida que la cobertura de la vacuna ha sido mayor (fig. 3). Otra evidencia de la efectividad vacunal se demostró en Japón, Inglaterra y Suecia, países donde a partir de mediados de los años setenta se dejó de vacunar masivamente a la población, por el temor a los

efectos adversos de la vacuna. Tras unos años tuvieron un incremento importante del número de casos, de las complicaciones y de la mortalidad<sup>12-14</sup>.

**Efectos adversos.** Se trata de una vacuna muy reactogénica que produce reacciones adversas locales no graves, que desaparecen rápidamente sin dejar secuelas. Las más frecuentes: dolor, inflamación local, enrojecimiento y en ocasiones abscesos. Las reacciones sistémicas, como fiebre, letargia, anorexia e irritabilidad son más raras. Las complicaciones neurológicas: convulsiones, llanto inconsolable, hipotonía son excepcionales. Se sigue sin demostrar la reacción causal con la encefalopatía, motivo por el cual varios países dejaron de vacunar entre 1970 y 1980.

**Indicaciones.** Todos los niños a partir de los 2 meses de vida.

**Calendario vacunal.** Se administrarán 3 dosis a partir de los 2 meses de edad, con intervalos de entre 4 y 8 semanas, la cuarta

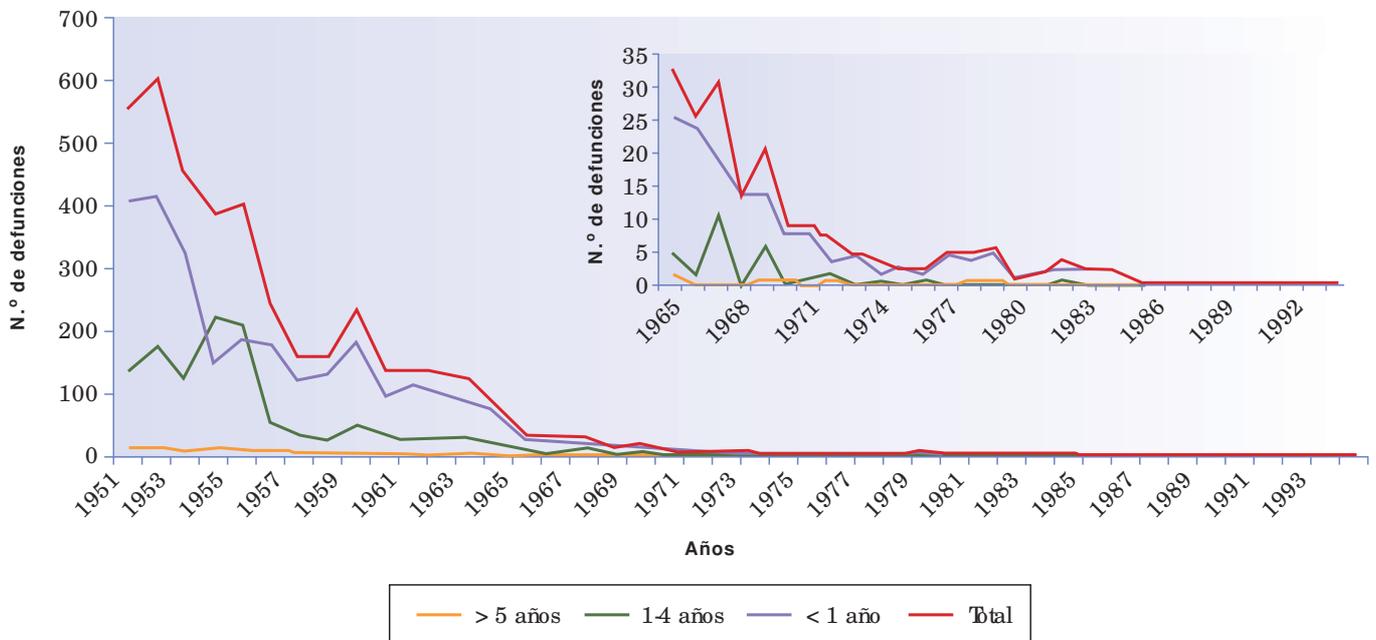


Figura 3. Mortalidad por tos ferina en España<sup>3</sup>.

dosis de recuerdo se administrará a los 12 meses de la tercera, y la quinta, entre los 3 y los 6 años. Es recomendable que la cuarta y la quinta dosis se realicen con vacuna acelular de la tos ferina.

**Contraindicaciones.** En niños sanos, haber tenido una reacción anafiláctica con una dosis previa de DTP. Presentar una encefalopatía en la semana siguiente a la vacunación. En niños con enfermedades neurológicas que se manifiestan por convulsiones se puede prescindir de esta vacuna, hasta que la enfermedad esté controlada.

Tabla 1. Componentes antigénicos de *B. pertussis*, patogenia y capacidad de inducir inmunidad

Componente antigénico	Mecanismo de acción	Poder inmunogénico
Tóxina pertúsica	Adherencia célula ciliada, afectación celular, linfocitosis	Sí
Fito hemaglutinina	Adherencia célula ciliada	Sí
Pertactina	Adherencia célula ciliada	Sí
Adenilciclasa	Afectación celular, inhibición fagocitosis	Sí
Agglutinógenos de las fimbrias	Adherencia célula ciliada	Sí
Endotoxina	Fiebre reacción local	?
Tóxina termolábil	Afectación celular	?
Citotoxina traqueal	Parálisis cilios, afectación celular	No

Existen otras situaciones que no contraindican en absoluto la vacuna de la tos ferina: el llanto inconsolable o la fiebre alta (40 °C) en los 3 días siguientes a la vacunación. En estos casos se indica la vacuna acelular.

Esta vacuna no debe administrarse a niños de más de 7 años, adolescentes y adultos, ya que en estas edades produce una mayor reactividad.

**Dosis y vía de administración.** La dosis estándar es de 0,5 ml y se administra por vía intramuscular.

**Administración con otras vacunas.** No hay interacción con otras vacunas y no se ha comprobado disminución de la inmunogenicidad al ser administrada en el mismo acto vacunal.

**Presentaciones comerciales.** En España no se ha comercializado ningún preparado monovalente. Los preparados de vacunas antipertusis de células enteras disponibles en España son: Anatoxal Diteper® (Berna), DTP MERIEUX® (Aventis Pasteur MSD), DTP trivacuna® (Leti), TRITANRIX hep B® (GSK) y TETRA HIB® (Aventis Pasteur MSD).

Tabla 2. Composición de las vacunas DTPa y dTpa

	DTPa (Infanrix)	dTpa (Boostrix)
Tóxico diftérico	> 30 U	2 U
Tóxico tetánico	> 40 U	20 U
Tóxina pertúsica	25 µg	8 µg
Fito hemaglutinina	25 µg	8 µg
Pertactina	8 µg	2,5 µg

Comercializadas en España.

Mezclas autorizadas en ficha técnica: DTP:HB (Tritanrix Hep. B®) con Hib (Hiberix®) y DTP (Anatoxal DiTePer BERNA®) con Hib (Hibtiter®).

### Vacuna antipertusis acelular

En los años ochenta se desarrolló un nuevo tipo de vacunas antipertusis que atenuaban los efectos adversos de la vacuna de células enteras. Estas nuevas vacunas están compuestas por uno o varios componentes antigénicos de la *B. pertussis* capaces de proporcionar inmunidad (tabla 1).

Existen varios preparados vacunales que se diferencian en su composición (monocomponentes, bicomponentes, tricompuestos o multicomponentes) según tengan uno, 2, 3 o más componentes antigénicos. Todos contienen la toxina pertúsica (TP); la pertactina (PRN) y la fitohemaglutinina (FHA) se encuentran en los preparados con 2 o 3 componentes. Los aglutinógenos de las fimbrias (AGG) forman parte de las vacunas multicomponentes, no comercializadas en España.

Las distintas vacunas antipertúsicas acelulares están combinadas con la vacuna de difteria y tétanos (DTPa) y ésta, a su vez, puede estar combinada con la vacuna contra *H. influenzae* (Hib) (tetraivalentes), con Hib y vacuna de polio inactivada (VPI) (pentavalentes); y con Hib, VPI y vacuna antihepatitis B(HB) (hexavalentes).

La detoxicación de los componentes pertúsicos, en especial la TP, se realiza por varios métodos (glutaraldehído, formalina, ingeniería genética o peróxido de hidrógeno). Como coadyuvante, en general se usan las sales de aluminio y, como conservante, el timerosal o el fenoxietanol<sup>15</sup>.

**Inmunogenicidad y eficacia.** La inmunogenicidad de las vacunas acelulares es similar a la producida por las vacunas de células enteras. La eficacia en los diferentes estudios realizados que comparan la vacuna acelular con la de células enteras pone de manifiesto que la seroprotección alcanza valores del 85 al 95% después de 3 dosis de vacuna acelular. No parece haber grandes diferencias entre las vacunas de 2 o 3 componentes antigénicos. La eficacia no sólo está en función del número de componentes, sino también en la cantidad de cada uno de ellos y en sus métodos de producción.

**Duración de la inmunidad.** Las vacunas acelulares mantienen la inmunidad el mismo tiempo que las vacunas de células enteras.

**Efectividad.** La vacunación de la población infantil con la vacuna acelular disminuye el número de casos de tos ferina en la población y si el número de los componentes es 2 o 3 no sólo protege frente a las formas graves de la enfermedad, también sobre formas leves o moderadas. En general, tanto las vacunas acelulares como las de células enteras protegen más de la enfermedad que de la infección, porque no controlan la circulación del germen.

**Reacciones adversas.** Las reacciones que se producen por la vacuna antipertusis acelular son menos frecuentes que las producidas por vacunas de células enteras. Las más comunes (fiebre, dolor e irritabilidad) y las más raras (convulsiones, hipotonía e hiporeactividad) se reducen dos terceras partes con respecto a la vacuna acelular.

**Indicaciones.** La Asociación Española de Pediatría (AEP) propone que todas las dosis de vacunas DTP se hagan con la vacuna antipertusis acelular<sup>16</sup>.

Si no se usan en primovacuna deben usarse: *a)* en las dosis de refuerzo (cuarta y quinta); *b)* en niños con antecedentes personales o familiares de convulsiones y cuando la vacunación previa con un preparado de células enteras haya producido fiebre alta u otras reacciones generales graves, y *c)* en los adolescentes y adultos.

**Contraindicaciones.** Son similares a las indicadas para la vacuna de células enteras.

**Calendario de vacunaciones.** Las vacunas acelulares se pautan de igual forma que las de células enteras. La AEP recomienda vacunar contra la tos ferina a los adolescentes entre los 12 y los 14 años, con la vacuna de baja carga antigénica (pa)<sup>16</sup>.

**Formas de administración.** La posología es de 0,5 ml por dosis, administrada por vía intramuscular, agitando el preparado antes de usarlo, con lo que se evitan reacciones locales.

**Intercambio de vacunas antipertusis.** No existe constancia de que haya inconvenientes para intercambiar diferentes vacunas acelulares, pero es recomendable que todas las dosis se hagan con el mismo preparado de vacuna antipertusis acelular. No hay problema en usar vacunas de células enteras en primovacuna y continuar con vacunas acelulares.

**Administración simultánea con otras vacunas.** No existen interacciones cuando se administre DTPa y otras vacunas en el mismo acto vacunal, siempre que se inyecten en lugares separados. Cuando se combina con la vacuna Hib, disminuye la respuesta de esta última sin llegar a perder la capacidad de protección. También la reactogenicidad cuando se combina la DTPa con otras vacunas es mayor que cuando se administra por separado.

**Actuación en brotes de tos ferina.** En los no vacunados o en los que hayan transcurrido más de 5 años desde que recibieron la última dosis, si tienen un contacto con un infectado en un brote, se puede indicar una pauta de vacunación con disminución de los intervalos entre dosis (4 semanas) y vacunar a los lactantes pequeños a partir de las 4 semanas de vida en el primer caso y a los susceptibles que ya fueron vacunados, administrarles una dosis de recuerdo.

**Vacunas disponibles en España.** Infanrix® (GSK), Infanrix Hib® (GSK), Infanrix IPV + HIB® (GSK), Pentavac® (Aventis Pasteur MSD), Hexavac® (Aventis Pasteur MSD) e Infanrix HEXA® (GSK).

### Vacuna antipertusis acelular de baja carga antigénica (pa)

Debido a la efectividad de la vacunación antipertusis en los niños, ha disminuido la posibilidad de que adolescentes y adultos reciban recuerdos naturales, con lo cual, al no ser reforzada, estos colectivos pierden inmunidad y se convierten en susceptibles para la enfermedad, por lo que constituyen una importante fuente de contagio para los niños más pequeños con una vacunación incompleta.

Ante esta situación y la constatación de que los adolescentes y adultos son una importante fuente de infección para colectivos desprotegidos<sup>5</sup>, se recomienda que se inmunicen con vacunas antipertusis acelulares.

La dTpa contiene una cantidad de ingredientes activos sensiblemente menor que los preparados para niños (tabla 2).

No sólo la cantidad de antígeno de *B. pertussis* es menor, sino que también la de los toxoides diftérico y tetánico son sensiblemente inferiores que las vacunas antipertusis acelulares convencionales para niños. El objetivo es hacer un recuerdo inmunológico adecuado con un mínimo de reacciones adversas.

**Immunogenicidad y eficacia.** La respuesta inmune de estas vacunas frente a los 3 componentes antigénicos que contiene es similar a la obtenida con las vacunas de difteria y tétanos de adulto (dT). Con la vacuna dTpa los resultados alcanzados son similares a los encontrados con las vacunas acelulares estándar en la vacunación primaria<sup>17,18</sup>. Los valores para los 3 antígenos se consideran protectores tras la administración de estas vacunas, sin que exista constancia de la duración de esta protección.

**Efectividad.** No se dispone de estudios de efectividad de esta vacuna.

**Efectos adversos.** Esta vacuna tiene una reactogenicidad similar a las vacunas dT. Se han descrito reacciones locales, dolor, enrojecimiento en la zona de la inyección que no superan el 10% y alguna reacción general, como cefaleas y fiebre superior a 37,5°. No se han descrito efectos adversos graves.

**Indicaciones.** La vacuna dTpa está indicada para la vacunación de recuerdo frente a la difteria, el tétanos y la tos ferina a partir de los 10 años. No se indica para inmunización primaria. La AEP, en su calendario vacunal, incluye esta vacuna como alternativa a la vacuna dT recomendada a los 13-16 años<sup>16</sup>. Los intervalos de administración de esta vacuna no deben ser inferiores a 10 años.

**Presentación comercial.** Boostrix® (GSK).

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

1. Pertussis vaccines. WHO position papers. WER 1999;74:137-43.
2. Vitek CHR, Pascual BFB, Baughman AC, Murphy TV. Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990. *Pediatric Infect Dis J* 2003;22:628-34.
3. ●● Grupo de Trabajo sobre Tos ferina. Tos ferina en España, aproximación a la incidencia de la enfermedad y a los efectos de la vacunación en adolescentes y adultos. Madrid: Área de vigilancia de la salud pública. Programa Nacional de vacunaciones. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: <http://www.cne.isciii.es>
4. ●● Centers for Disease and Prevention. Pertussis-United States, 1997-2000. *MMWR* 2002;51:73-6. EPI.
5. ●● Campins-Martí M, Cheng HK, Forsyth K, Guiso N, Halperin S, Huang LM, et al. Recommendations are needed for adolescent and adult pertussis immunisation: rationale and strategies for consideration. *Vaccine* 2001;20:641-6.
6. Hewlett EL. Pertussis: current concepts of pathogenesis and prevention. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:578-84.
7. Olson LC. Pertussis. *Medicine*. 1975;54:427-69.
8. Van Savage J, Decker MD, Edwards KM, Sell SH, Karzon DT. Natural history of pertussis antibody in the infant and effect on vaccine response. *J Infect Dis* 1990;161:487-92.
9. Madsen T. Vaccination against whooping cough. *JAMA* 1933;101:187-8.
10. ●● Miller E, Ashworth LA, Redhead K, Thornton C, Waight PA, Coleman T. Effects of schedule on reactogenicity and antibody persistence of acellular and whole-cell pertussis vaccines: value of laboratory tests as predictors of clinical performance. *Vaccine* 1997;15:51-60.
11. ●● Simondon F, Preziosi MP, Yam A, Kane CT, Chabirand L, Iteman I, et al. A randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine* 1997;15:1606-12.
12. ●● Kanai K. Japan's experience in pertussis epidemiology and vaccination in the past thirty years. *Jpn J Med Sci Biol* 1980;33:107-43.
13. ●● Cherry JD. The epidemiology of pertussis and pertussis vaccine in the United Kingdom and the United States: a comparative study. *Curr Probl Pediatr* 1984;14:1-78.
14. ●● Romanus V, Jönsell R, Bergquist SÖ. Pertussis in Sweden after cessation of general immunization in 1979. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:364-671.
15. ●● Edwards KM, Decker MD, Mortimer EA Jr. Pertussis Vaccine. En: Plocktin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines 3rd ed*. Philadelphia: WB Saunders Company 1999; p. 293-344.
16. ●● Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2003. *An Pediatr (Barc)* 2003;58:257-62.
17. Cherry JD, Gombain J, Heining U, Stehr K. A search for serologic correlates of immunity to Bordetella pertussis cough illnesses vaccine 1998;20:1901-6.
18. Storgaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, Olin P. Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to Bordetella pertussis. *Vaccine* 1998;20:1907-16.