

Ventajas de la vacuna DTPa sobre la DTPw

C. Rodrigo Gonzalo de Liria

Servicio de Pediatría. Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Universidad Autónoma de Barcelona. España.

La tos ferina todavía es una enfermedad no bien controlada desde el punto de vista epidemiológico. En España su incidencia ha disminuido notablemente, en paralelo con el aumento de cobertura vacunal de la población infantil, pero en el año 2000 aún se declararon 906 casos. Aunque la cobertura vacunal de la primovacuna es muy buena, la administración de las dosis de refuerzo de los 18 meses y los 4-6 años ha sido poco frecuente en la mayoría de comunidades, por lo que el nivel de inmunidad de la población es deficiente.

Esta falta de control de la tos ferina se debe a una subóptima cobertura vacunal, consecuente a la elevada frecuencia de efectos adversos de la vacuna de tos ferina de célula completa (Pw) y a la pérdida de inmunidad protectora en adolescentes y adultos, que constituyen la principal fuente de contagio de los niños pequeños.

La solución a estos problemas pasa por la utilización de las nuevas vacunas acelulares de tos ferina (Pa), tanto en la primovacuna como en las dosis de refuerzo, para conseguir mantener una inmunidad prolongada.

Las vacunas DTPa con Pa de tres o más componentes protegen mejor que las de uno o dos componentes, y con una eficacia similar a la de las vacunas DTPw. Los efectos adversos de las vacunas DTPa son menores que los de las vacunas DTPw. En los países desarrollados, como España, las ventajas de las vacunas combinadas con Pa justifican su uso en sustitución de las vacunas con Pw.

Palabras clave:

Vacunas. DTP. Vacuna de tos ferina. Vacuna acelular. Inmunogenicidad. Efectos adversos.

INTRODUCCIÓN

La tos ferina (*pertussis*) todavía es una enfermedad no bien controlada desde el punto de vista epidemiológico, con una incidencia de casos considerablemente alta, sobre todo en países en vías de desarrollo, donde se producen la mayoría de los 60 millones de casos y del más de medio millón de muertes anuales^{1,2}. La introducción,

en los años 1940, de una vacuna inactivada de microorganismos enteros (Pw), se tradujo en una rápida reducción de su incidencia, que llegó a ser superior al 98%. En España existe un programa de vacunación con la vacuna frente a difteria, tétano y tos ferina (DTP) desde 1965³. La enfermedad es de declaración obligatoria a partir de 1982, año en el que su incidencia fue de 50.463 casos, con una tasa de 133 casos por 100.000 habitantes. Su incidencia ha disminuido de una manera considerable hasta el momento actual, en paralelo con el aumento de cobertura vacunal de la población infantil, pero el año 2000 aún se declararon 906 casos, lo que representa una tasa de 2,30 casos por 100.000 habitantes.

La falta de control epidemiológico de la tos ferina se debe, básicamente, a dos razones. Por un lado a una variable y subóptima cobertura vacunal de la población, debido, en gran parte, a la relativamente elevada reactogenicidad de la vacuna DTP con el componente de tos ferina de célula completa (DTPw) y al temor injustificado de que pudiese ser causa de lesiones cerebrales permanentes³. Así, la vacunación frente a la tos ferina disminuyó o se abandonó en países como Gran Bretaña, Japón y Suecia en la década de 1970, y posteriormente en Alemania, Suiza e Italia, lo que provocó la reaparición de brotes epidémicos y de fallecimientos por tos ferina. Por otro lado, existe la evidencia epidemiológica de que en los últimos años se ha incrementado el número de casos de tos ferina en adolescentes y adultos^{4,5}, en los que se ha producido una pérdida de la inmunidad protectora, y que constituyen actualmente la principal fuente de contagio en las áreas industrializadas, en particular de los lactantes y niños pequeños, así como un eslabón primordial en la cadena de transmisión de la enfermedad (tasas de transmisión del 80 al 100% en poblaciones susceptibles)³. En efecto, la protección inmunitaria frente a la tos ferina empieza a perderse al cabo de 15-18 meses de la vacunación, se ha reducido al 50% a los 4-6 años y desaparece a los 10-12 años.

Correspondencia: Dr. C. Rodrigo Gonzalo de Liria.
Carretera de Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.
Correo electrónico: carlos.rodrido@uab.es

La solución para gran parte de estos problemas radica en la utilización de las nuevas vacunas triple bacterianas acelulares (DTPa) de tos ferina, tanto en la primovacuna como en las dosis de refuerzo posteriores, para conseguir mantener una inmunidad prolongada en la edad adulta^{2,3}. Las principales ventajas que se derivan del empleo de vacuna DTPa en vez de DTPw son:

1. Menos reacciones adversas.
2. Mejor aceptada por los padres y los médicos en su conjunto.
3. Permite la administración de dosis de refuerzo a niños mayores y a adolescentes (dTpa).
4. Facilita la prevención de la infección en más población (niños mayores, adolescentes y adultos).
5. Reduce el riesgo de contagio a lactantes pequeños aún no inmunizados.

Numerosos estudios y ensayos clínicos ponen de manifiesto que, en esencia, la inmunogenicidad y la eficacia de las vacunas acelular y de célula completa son similares, mientras que las reacciones adversas son muy inferiores con la acelular⁶. De forma resumida, la frecuencia de reacciones locales disminuye a una tercera parte, las reacciones sistémicas leves a la mitad, la fiebre superior a 40,5 °C a una tercera parte, las convulsiones a una cuarta parte, el llanto continuo inconsolable a una quinta parte y los episodios de hipotonía e hiporreactividad tipo colapso resultan excepcionales². En la tabla 1 se exponen los resultados de los tres principales estudios sobre esta cuestión⁷⁻⁹.

En España, a pesar de que hay una buena cobertura vacunal (el 94% de niños menores de un año han recibido 3 dosis), la administración de la dosis de refuerzo de los 18 meses ha sido poco frecuente y la de los 4-6 años excepcional en la mayoría de comunidades, por lo que el nivel de inmunidad de la población infantil es deficiente. El patrón epidemiológico de la tos ferina también se ha modificado en cuanto a su edad de presentación; en un estudio realizado en 1997¹⁰, el 30,5% de los casos declarados al sistema Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) se presentaron en menores de un año y el 13,7% en mayores de 15 años, si bien hay que tener en cuenta que en el adolescente y en el adulto es una enfermedad infradeclarada por el bajo índice de sospecha por parte de los médicos en estas edades.

El Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP) ha recomendado, en su propuesta de Calendario Vacunal 2001-2002, la administración de 5 dosis de vacuna de la tos ferina en forma de DTPa: a los 2, 4, 6 y 15-18 meses y a los 3-6 años (preferiblemente al final de este intervalo)^{2,3}. El CAV hace hincapié en que recomienda "el uso exclusivo de vacunas acelulares de tos ferina en todas las edades del calend-

rio vacunal por su menor reactividad y mejor aceptación". Así mismo, considera conveniente la incorporación al Calendario Vacunal de la nueva vacuna acelular de tos ferina con carga antigénica reducida (pa) a los 14-16 años, en forma de dTpa, en sustitución de la vacuna dT.

En la actualidad existen una serie de controversias sobre la inmunogenicidad y la eficacia protectora de los diversos tipos de vacunas de la tos ferina disponibles. En un reciente comentario publicado en *Pediatrics*¹¹ se efectúa un interesante análisis sobre estos temas. Dos ensayos clínicos han estudiado la eficacia protectora de diferentes preparados vacunales de Pa. Un estudio sueco¹² compara una vacuna que sólo lleva el antígeno toxina pertúsica (TP) con otra que incluye también el antígeno hemaglutinina filamentosa (FHA), y comprueba que el componente TP protege frente a enfermedad grave, pero que la vacuna con dos componentes (TP y FHA) es más eficaz en términos globales que la monocomponente con TP solo¹³. Un estudio italiano⁷ compara dos vacunas de Pa con tres componentes (TP, FHA y pertactina) frente a una vacuna de Pw, y demuestra que hay una buena respuesta inmunitaria de anticuerpos frente a los tres componentes de las vacunas de Pa y que su eficacia es persistente, como cabía esperar debido a la presencia de pertactina.

Sólo se ha estudiado adecuadamente la correlación entre protección serológica y eficacia clínica en dos ensayos clínicos^{14,15}, y ambos comprueban que los anticuerpos antipertactina son los más importantes para la eficacia.

Los autores afirman en su comentario que es erróneo considerar a la tos ferina como una enfermedad debida a una sola toxina, que las vacunas con Pa son menos reactivas que las Pw debido a que carecen del componente lipooligosacárido (endotoxina), que hay una correlación entre la presencia de anticuerpos protectores y la eficacia clínica, y que no todas las vacunas con Pa tienen una eficacia equivalente (las de tres o más componentes son superiores a las de dos componentes y éstas a las de uno)¹¹.

TABLA 1. Frecuencia de reacciones adversas graves por 10.000 dosis con DTPw, DTPa y DT

Ensayo	Dosis	Temperatura superior a 40 °C	Convulsiones	Hipotonía/hiporreactividad
Greco D et al⁷, Gustafsson L et al⁸				
DTPw	19.662	30,5	2,0	7,1
DTPa	15.347	15,6	2,0	0,7
DT	12.207	0,73	1,6	1,6
Olin P et al⁹				
DTPw	61.400	6,0	2,1	5,5
DTPa	184.100	2,0	0,7	3,6

Modificada de Miller E. Overview of recent clinical trials of acelular pertussis vaccines. *Biologicals* 1999;27:79-86.

ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA DE NUMEROSAS VACUNAS

La mayoría de las vacunas se pueden administrar simultáneamente sin perjuicio de su eficacia y seguridad. La respuesta inmunitaria a una vacuna no interfiere con la respuesta a otras, con la única excepción de las vacunas del cólera y de la fiebre amarilla^{16,17}. No hay ningún inconveniente en administrar de forma simultánea las vacunas DTP o DTPa, polio oral o inyectable, triple viral, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), hepatitis B y meningococo C.

VACUNAS COMBINADAS CON DTPA

Las principales ventajas de los preparados que combinan varias vacunas consisten en que permiten mejorar las coberturas vacunales con la consiguiente reducción de la morbilidad debida a las infecciones prevenidas, disminuyen el número de inyecciones aplicadas, reducen la necesidad de visitas médicas y simplifican los programas vacunales, y facilitan la homogenización de los calendarios entre comunidades o países.

Las vacunas combinadas con DTPa son tan inmunogénicas y menos reactogénicas que las vacunas con DTPw. Las respuestas de anticuerpos frente a difteria y tétanos son algo menores cuando se administra DTPa que con DTPw, pero sin significado clínico. En la prevención de la tos ferina, la DTPa es, en líneas generales, equivalente a la DTPw; y las DTPa con tres o más componentes de Pa son incluso superiores que algún preparado de DTPw^{6,11}.

INTERACCIÓN ENTRE ANTÍGENOS DE VACUNAS COMBINADAS CON DTPA

Algunos estudios han puesto de manifiesto una reducción significativa de las respuestas inmunitarias frente a Hib^{18,19}. Así, el título de anticuerpos frente a Hib es menor cuando se administran las vacunas DTPa y Hib combinadas en un mismo preparado que cuando se dan dos inyecciones separadas; sin embargo, diversos estudios han comprobado que la respuesta celular y, por lo tanto, la memoria inmunológica es equivalente, con una rápida y eficaz respuesta inmunitaria anamnésica²⁰. Así, por ejemplo, un bien diseñado estudio alemán²¹ demostró que un mes después de la tercera dosis (primovacunación) de administrar vacuna combinada DTPa-Hib se obtienen concentraciones de anticuerpos superiores a 0,1 U/ml frente a difteria y tétanos en el 99,6% de niños y superiores a 0,15 mg/ml frente a Hib en el 95-100%, así como inmunidad frente a los tres antígenos presentes (PT, FHA y pertactina) de tos ferina. Y un mes después de la cuarta dosis (recuerdo), las concentraciones son superiores a 0,1 U/ml frente a difteria y tétanos en el 100%, superiores a 1 mg/ml frente a Hib en el 100% y por encima de 10 mg/ml en el 95,5%, además de obtener respuesta inmunitaria a los tres antígenos de tos ferina en el 100%.

Hoy en día sabemos que la protección frente a Hib no depende sólo de la presencia de altos títulos protectores²⁰, como demuestra el hecho de que las vacunas conjugadas de Hib compuestas por polisacárido capsular (polirribosil-ribitol-fosfato [PRP]) unido a toxoide diftérico (PRD-D) son menos inmunogénicas que otros conjugados, pero protegen eficazmente de la enfermedad por Hib^{22,23}. En la práctica, por tanto, no hay diferencias clínicas relevantes en cuanto a eficacia protectora.

Son evidentes las dificultades en la interpretación de la respuesta inmunitaria inducida por vacunas con múltiples componentes. Por una parte, se deben tomar en consideración las diferencias clínicamente relevantes (en términos de protección eficaz) y no sólo numéricas (estadísticamente significativas), ya que estas últimas no implican que haya diferencias biológicas significativas. Y por otra, hay que valorar de forma adecuada los resultados serológicos de protección: si son suficientes, aunque sean menores que otros, no deben conducir a que se rechace la combinación, sobre todo cuando existe una inmunidad colectiva eficaz.

CONCLUSIÓN

Las vacunas acelulares de tos ferina confieren protección frente a la enfermedad; las vacunas Pa de tres o más componentes protegen mejor que las de uno o dos componentes, y con una eficacia similar a la de las vacunas Pw. Los efectos adversos de las vacunas que contienen Pa son menores que los de las vacunas con Pw.

En los países desarrollados, como es el caso de España, las ventajas de las vacunas combinadas con Pa justifican su uso en sustitución de las vacunas con Pw. Los datos de eficacia disponibles hasta el momento aconsejan el empleo de vacunas acelulares compuestas por tres o más antígenos de *Bordetella pertussis*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Programme on Vaccines. State of the World's Vaccines and Immunization. Gèève: World Health Organization and New York: UNICEF, 1996.
2. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Manual de vacunas en Pediatría, 2ª ed. Madrid, 2001.
3. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Calendario Vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2001-2002. An Esp Pediatr 2001;55:30-8.
4. Pachón I, Amela C, de Ory F, León P, Alonso M. Encuesta nacional de seroprevalencia de enfermedades inmunoprevenibles. Año 1996. Bol Epidemiol Semanal 1998;6:93-104.
5. Garcia-Corbeira P, Dal-Re R, Aguilar R, Garcia de Lomas J. Seroepidemiology of *Bordetella pertussis* infections in the Spanish population: A cross-sectional study. Vaccine 2000;18:2173-6.
6. Tinnion ON, Hanlon M. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software, 2001.
7. Greco D, Salmaso SD, Mastrantonio P, et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. N Engl J Med 1996;334:341-8.

8. Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1996;334:349-55.
9. Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, Hallander HO, Heijbel H. Randomized controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. *Lancet* 1997;350:1569-77.
10. Pizarro A, Pachón I. Situación actual de tétanos y tos ferina. *Bol Epidemiol Semanas* 1998;6:300-3.
11. Cherry JD, Olin P. The science and fiction of pertussis vaccines. *Pediatrics* 1999;104:1381-4.
12. Storsaeter J, Hollander HO, Farrington CP, Olin P, Molby R, Miller E. Secondary analyses of the efficacy of two acellular pertussis vaccines evaluated in a Swedish phase III trial. *Vaccine* 1990;8:457-61.
13. Storsaeter J, Olin P. Relative efficacy of two acellular pertussis vaccines during three years of passive surveillance. *Vaccine* 1992;10:142-4.
14. Cherry JD, Gornbein J, Heining U, Stehr K. A search for serologic correlates of immunity to *Bordetella pertussis* cough illnesses. *Vaccine* 1998;16:1901-6.
15. Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, Olin P. Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to *Bordetella pertussis*. *Vaccine* 1998;16:1907-16.
16. American Academy of Pediatrics. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 25^a ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2000.
17. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Combination vaccines for childhood immunization. *MMRW* 1999;48 (RR05):1-15.
18. Eskola J, Ölander RM, Hovi T, Litmanen L, Peltola H, Käity S. Randomized trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Lancet* 1996;384:1688-92.
19. Pichichero ME, Latiolais T, Bernstein DI, Hosbach P, Christian E, Vidor E, et al. Vaccine antigen interactions after a combination diphtheria-tetanus toxoid-acellular pertussis/purified capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid vaccine in two-, four- and six-month-old infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:863-70.
20. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. El título de anticuerpos, la memoria inmunológica y la eficacia protectora de la vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b. *An Esp Pediatr* 1999; 50:341-5.
21. Schmitt HJ, Zepp F, Muschenborn S, Sumenicht G, Schuind A, Beutel K, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a *Haemophilus influenzae* type b tetanus conjugate vaccine when administered separately or mixed with concomitant diphtheria-tetanus toxoid and acellular pertussis vaccine for primary and for booster immunizations. *Eur J Pediatr* 1998;157: 208-14.
22. Zepp F, Schmitt HJ, Kaufhold A, Schuind A, Knuf M, Habermehl P, et al. Evidence for induction of polysaccharide specific B-cell memory in the first year of life: Plain *Haemophilus influenzae* type B PRP (Hib) boosters in children primed with a tetanus-conjugate Hib-DtaP-HBH combined vaccine. *Eur J Pediatr* 1997;156:18-24.
23. Schmitt HJ, Von Kries R, Hassenpflug B, Hermann H, Siedler A, Niessing W, et al. *Haemophilus influenzae* type b disease: Impact and effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis (-inactivated poliovirus)/*H. influenzae* type b combination vaccines. *Pediatr Inf Dis J* 2001;20:767-74.