

Efectividad de la vacuna contra la tos ferina acelular en adultos mayores: estudio de casos y controles anidados

22/11/2019

Liu B, He W, Newall A et al. Effectiveness of acellular pertussis vaccine in older adults: nested matched case-control study. *Clin Infect Dis* published 26 August 2019

A la vista de los limitados datos de la **efectividad de la vacuna acelular frente a la tosferina** en personas mayores, se plantea un estudio anidado de casos y controles apareados en australianos mayores de 50 años.

Los casos se identificaron mediante los registros de inmunoprevenibles y los controles (3 por caso) apareados por edad, sexo y fecha de reclutamiento de la cohorte. La efectividad de la vacuna se midió por regresión logística condicional ajustada por contacto reportado con niños y área de residencia. De 1112 casos notificados de tosferina, se analizaron 333 casos y 506 controles. De los 172 casos diagnosticados por laboratorio y con edad media de 61 años (46-81), tenían documentación de haber recibido la vacuna el 11.2% de los casos por el 19.5% de los controles a una media de 3.2 años tras la recepción de la vacuna. La efectividad ajustada fue del 52% (15-73) y no se modificó significativamente si había recibido la vacuna en los dos años precedentes (63% con IC 95%: -5 a 87).

La efectividad de la vacuna ajustada por edad de nacimiento fue similar entre los nacidos antes de 1950 (se asume que padecieron la enfermedad natural) con los nacidos

posteriormente (vacunados con célula entera), 51% vs. 53% con heterogeneidad de 0,9. Curiosamente la efectividad ajustada en los 156 casos identificados por serología de una determinación fue de -55%.

Los autores concluyen que la protección frente a tosferina confirmada por PCR es modesta en adultos en los cinco años tras la vacunación con acelular, y que la divergencia con los casos identificados por la serología puede ser debida a una incorrecta clasificación por la limitada especificidad de la prueba.

- [Efectividad de la vacuna contra la tos ferina acelular en adultos mayores: estudio de casos y controles anidados](#)

Estudio aleatorizado de respuestas inmunes a dos vacunas Tdap en adolescentes vacunados con DTaP y comparación con resultados entre adolescentes vacunados con DTwP

22/11/2019

Decker M, Greenberg D, Johnson D et al. Randomized study of immune responses to two Tdap vaccines among adolescents primed

with DTaP and comparison with results among adolescents primed with DTwP. *Vaccine* 2019;37:5003-5008

Estudio multicéntrico fase IV, abierto y aleatorio que evalúa la **respuesta inmune en adolescentes de once a trece años a dos vacunas Tdap** (de tres o de cinco componentes, con 212 y 211 participantes, respectivamente) según las cinco dosis previas de vacuna, antes de los siete años de edad, fueran de vacuna DTPa o DTPw y se compararon con las respuestas en los adolescentes que recibieron vacunas de célula entera en toda la serie de vacunación.

Ambas vacunas acelulares produjeron potentes respuesta a difteria y a tétanos y las de tosferina estuvieron relacionadas con la cantidad de cada antígeno contenido en cada vacuna. No obstante, las respuestas de anticuerpos antitosferinosos fue un 71% inferior en los que fueron primovacunados con DTPa respecto a los que recibieron DTPw, respecto a un estudio previo, pero los resultados del estudio que se comenta fueron similares a los encontrados en otro de Tdap en adolescentes primovacunados con DTPa.

Uniendo todos los resultados, de este y de otros estudios llevados a cabo por el mismo patrocinador y analizados en el mismo laboratorio con pruebas consistentes y validadas, se dispone de evidencias directas de una reducción de las concentraciones de anticuerpos a las dos vacunas Tdap comercializadas en adolescentes que recibieron en su infancia DTPa respecto a los que la recibieron de célula entera.

- [Estudio aleatorizado de respuestas inmunes a dos vacunas Tdap en adolescentes vacunados con DTaP y comparación con resultados entre adolescentes vacunados con DTwP](#)
-

Infecciones graves por tosferina en los Estados Unidos, 2011-2015

22/11/2019

Mbayei S, Faulkner A, Miner Ch. Severe pertussis infections in the United States, 2011-2015. *Clinical Infectious Disease* 2019;69:218-226

Análisis descriptivo para caracterizar las infecciones de tosferina en pacientes de cualquier edad que son hospitalizados.

Para ello identifican los casos de esa enfermedad entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2015 registrados en hospitales de siete Estados de los Estados Unidos pertenecientes al sistema *Emerging Infections Program Network* y los detalles clínicos mediante las historias clínicas.

Se reportaron 15.942 casos de *pertussis* de los que 515 fueron hospitalizados (3.2%) y 3 fallecieron. Los menores de 2 meses contabilizaron el 1.6% de todos los casos de tosferina, pero el 29.3% de las hospitalizaciones, mientras que los de 2 a 11 meses y los de más de 65 años también tuvieron altas tasas de hospitalización. Como era de esperar, los menores de 2 meses de madres vacunadas de tosferina durante el tercer trimestre y los de 2 meses a 11 años tuvieron una reducción del riesgo de hospitalización por tosferina de entre el 43% y el 66%. En el grupo de adolescentes de 12 a 20 años, el 43.5% tenían antecedentes de asma bronquial y en los de más de 65 años, el 26.8% tenían historia de **enfermedad pulmonar obstructiva crónica**.

Los autores concluyen que las personas en ambos extremos de la vida eran más vulnerables a padecer infecciones pertúsicas graves, aunque se registraron episodios de hospitalizaciones

en todas las edades. Es muy importante la monitorización continuada de las infecciones graves para ayudar a valorar las opciones de prevención, tratamiento y control de la tosferina.

- [Infecciones graves por tos ferina en los Estados Unidos, 2011-2015](#)
-

Eficacia de la vacuna contra la tosferina acelular e inmunidad menguante en Alberta, Canadá: 2010–2015, un estudio de la Red de Investigación de Inmunización Canadiense (CIRN)

22/11/2019

Bell Ch, Russell M, Drews S et al. Acellular pertussis vaccine effectiveness and waning immunity in Alberta, Canada: 2010-2015, a Canadian Immunization Reserach Network study. *Vaccine* 2019;37:4140-4146

Estudio de **efectividad de la vacuna acelular frente a tosferina** (reemplazó a la de célula entera en todas las edades en 1997) en la provincia de Alberta, Canadá en personas menores de quince años, mediante diseño de casos y controles test negativo.

Se incluyó a los pacientes con PCR positiva entre el uno de enero de 2010 y el 31 de agosto de 2015, clasificándose el

estado de vacunación en función del esquema de vacunación de la provincia en completa, incompleta o no vacunado. Se excluyeron aquellos que hubieran recibido una o más dosis de vacuna de célula entera. Para estimar los *odds ratio* ajustadas desde la última dosis de vacuna recibida se usaron modelos de regresión logística multivariante, y los ajustes se hicieron por estado de vacunación, edad, sexo, ingresos, ámbito rural o urbano y presencia de comorbilidades. De los 12.149 tests disponibles fueron positivos a *Bordetella pertussis* 936 (7.7%). En la cohorte global la efectividad llegó al 90% (87-92) al año de la última dosis, al 81% (77-85) entre el primer y tercer año, al 76% (68-82) entre los cuatro y siete años y al 37% (11-56) a los ocho o más años.

Los autores concluyen con que sus resultados apoyan la alta efectividad de la vacuna en los primeros doce meses para ir decayendo con el tiempo. Ello implicaría que un porcentaje no desdeñable de adolescentes y adultos jóvenes son susceptible a la infección por el patógeno y que, por tanto, se podrían necesitar boosters periódicos a lo largo de la adolescencia y hasta llegar al embarazo.

- Eficacia de la vacuna contra la tosferina acelular e inmunidad menguante en Alberta, Canadá: 2010–2015, un estudio de la Red de Investigación de Inmunización Canadiense (CIRN)

Brote nacional de tosferina en Inglaterra, 2011-2012: un

estudio de casos y controles que compara las vacunas acelulares de 3 y 5 componentes con las vacunas de tosferina de células enteras

22/11/2019

Perez-Villar S, Carvalho C, Andrews N, Dabrera G et al. National outbreak of pertussis in England, 2011-2012: a case-control study comparing 3-component and 5-component acellular vaccines with whole-cell pertussis vaccine. *Clinical Infectious Disease* published 6 May 2019

Estudio retrospectivo de casos (bien vacunados y diagnosticados entre enero 2011 y diciembre 2012) y controles (extraídos de los registros nacionales de vacunación) en personas nacidas entre 1997 y 2005 (5 a 15 años) destinado a comparar la **protección frente a tosferina confirmada por laboratorio** (cultivo y/o serología) proporcionada por las **vacunas acelulares de tosferina** de tres y de cinco componentes versus la **vacuna de células enteras** en Inglaterra a propósito del brote epidémico que tuvo lugar entre 2011 y 2012.

El país sustituyó la **vacuna DTPw por DTPa** en el esquema primario de vacunación en el año 2004 y durante el brote se registraron 10.454 casos con un 16% en los de 10 a 19 años y un 74% en los de más de 19 años. Se analizaron 403 casos y 581.971 controles, todos ellos con cuatro dosis recibidas de **vacuna antitosferinosa**.

Al comparar los que recibieron tres dosis de DTPa con los que las recibieron dosis de DTPw, los casos tenían mayor riesgo de

haber recibido la vacuna acelular (OR: 3.86 con IC 95%: 2.56-5.82), pero no fue así en la comparación de la de cinco componentes (OR: 0.89 con IC 95%: 0.29-2.73). Las ratio de probabilidades se ajustaron por año de nacimiento y tiempo transcurrido desde la recepción de la última dosis de vacuna. Aunque parece que la vacuna de cinco componentes proporciona mayor protección, los autores reconocen que teniendo en cuenta el *waning* inmunitario, la duración del seguimiento fue menos para esas cohortes respecto de las de tres componentes.

Un editorial acompañante de H Herriman incide en esa limitación del estudio, a la que añade las distintas concentraciones de toxina pertussis entre ambas acelulares, el uso del diagnóstico serológico y el corto intervalo entre dosis del esquema de vacunación del Reino Unido.

- [Brote nacional de tosferina en Inglaterra, 2011-2012: un estudio de casos y controles que compara las vacunas acelulares de 3 y 5 componentes con las vacunas de tosferina de células enteras](#)

Eficacia de la vacuna contra la tos ferina acelular a lo largo del tiempo

22/11/2019

Zerbo, G, Bartlett J, Goddard K et al. Acellular pertussis vaccine effectiveness over time. *Pediatrics* 2019;144 (1): e20183466

Estudio retrospectivo de cohortes cuyo objetivo era el de determinar el riesgo de padecer tosferina confirmada por

laboratorio según el estado respecto al número de dosis recibidas de vacuna DTPa y el tiempo transcurrido desde la última dosis en niños de los Estados Unidos menores de once años (nacidos entre 1999 y 2016 y seguidos entre 2006 y 2017) y afiliados a una organización de mantenimiento de la salud que cubre la asistencia de unos cuatro millones de afiliados.

Se establecieron cuatro categorías en función del estado de vacunación recomendado por el ACIP norteamericano: no vacunado, mal vacunados, bien vacunados y bien vacunados más una dosis extra de vacuna. Se identificaron 738 casos de tosferina entre 469.982 niños de tres meses a once años, de los que 99 no estaban vacunados, 36 estaban mal vacunados (menor número de dosis que las recomendadas para su edad), 88 bien vacunados con una dosis adicional y 515 bien vacunados.

El riesgo de padecer tosferina fue 13 veces mayor en los no vacunados (hazard ratio ajustado: 13.53 con IC 95%: 10.64-17.21) al comparar con los bien vacunados y 1.9 veces mayor en los mal vacunados (aHR: 1.86 con IC 95%: 1.32-2.63). En los bien vacunados de 19 meses a 7 años el riesgo de tosferina fue cinco veces mayor en los que la última dosis la habían recibido hace tres o más años respecto a los que la recibieron en el último año (aHR: 5.04 con IC 95%: 1.84-13.80). En los de 7 a 11 años el riesgo fue dos veces superior en los que la habían recibido seis o más años antes respecto de los de los de menos de tres años (aHR: 2.32 con IC 95%: 0.97-5.59).

A la vista de los datos, los autores extraen dos conclusiones:

- a) los no vacunados tienen más riesgo de padecer pertussis, y
- b) a medida que pasa el tiempo desde la última dosis de DTPa la efectividad de la vacuna va menguando.

Eficacia de la vacuna contra la tos ferina acelular a lo largo del tiempo

La efectividad de la vacuna materna contra la tos ferina en la protección de los recién nacidos en Brasil: un estudio de casos y controles

22/11/2019

Fernandes E, Sato A, Vaz de Lima L et al. The effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in Brazil: a case-control study. Vaccine available on line 1 April 2019

A la vista que en Brasil se recomienda la **vacuna antitosferinosa de baja carga antigénica en el embarazo** desde el año 2014, los autores evalúan la efectividad de la vacuna (entre 27 y 36 semanas de gestación) mediante un estudio de casos y controles no apareados llevado a cabo en el estado de Sao Paulo entre febrero de 2015 y julio de 2016 en menores de dos meses.

Como dato importante, los lactantes reciben sistemáticamente la vacuna de célula entera a los 2, 4, 6 y 15 meses. Los casos eran los menores de ocho semanas cuando comenzaron con tosferina confirmada por PCR o por cultivo. Los controles (de cuatro a seis) sanos se seleccionaron mediante certificado de nacimiento y la efectividad se calculó mediante 1 menos la

odds ratio y para la efectividad ajustada mediante una regresión logística. Se enrolaron 42 casos y 248 controles. Habían sido vacunadas durante el embarazo las madres de ocho casos (19.1%) y las de 143 controles (57.4%), lo que resultó en una efectividad no ajustada de 82.6% (IC 95%: 60.8-92.3), que no se modificó tras el ajuste por la edad de la madres y por los ingresos mensuales familiares.

Tras exponer las limitaciones: bajo número de casos, probables sesgos en los antecedentes de vacunación materna, no se constató la gravedad de los cuadros de tosferina y la realización solo en el área metropolitana de Sao Paulo, los autores concluyen que sus hallazgos se unen al ya extenso cuerpo de documentación acerca de la alta efectividad de la vacuna durante el embarazo.

La efectividad de la vacuna materna contra la tos ferina en la protección de los recién nacidos en Brasil: un estudio de casos y controles

Vacunación materna contra la tos ferina y sus efectos en la respuesta inmune de bebés de hasta 12 meses en los Países Bajos: un ensayo abierto, paralelo, controlado

y aleatorizado

22/11/2019

Barug D, Pronk I, van Houten M et al. Maternal pertussis vaccination and its effects on the immune response of infants aged up to 12 months in the Netherlands: an open-label, parallel, randomised controlled trial. *Lancet Infectious Disease* 2019;19:392-401

Ensayo clínico controlado y aleatorio llevado a cabo en madres embarazadas-hijos holandeses que recibieron la **vacuna Tdap** entre las semanas 30 y 32 de embarazo, mientras que sus hijos recibieron las vacunas de la primoinmunización en régimen 2+1 a los 3, 5 y 11 meses.

El objetivo era estudiar la respuesta inmune y por otra parte compararla con datos históricos del calendario holandés que vacuna a los 2, 3, 4 y 11 meses. Formaron parte del ensayo 58 gestantes en el grupo Tdap y 60 en el control (recibieron la vacuna en las 48 horas tras el parto). Los anticuerpos específicos frente a la tosferina fueron superiores a los de los controles tanto en el cordón como a los tres meses y mayores también con los presentes a los dos meses (inicio del calendario holandés).

Tras la primovacunación la concentraciones de anticuerpos para TP, FHA y PRT fueron significativamente menores en todas las extracciones sanguíneas, inclusive las obtenidas después de la dosis de recuerdo, en los hijos de madres vacunadas.

Una editorial acompañante enfatiza en la persistencia de un efecto blunting a pesar de comenzar la vacunación a los tres meses, pero a cambio se consigue una buena respuesta por mayor madurez inmune y a menor coste al eliminar una dosis y dejar espacio para alguna vacuna adicional. No obstante, para llegar a esta situación tendríamos que tener garantizada una cobertura muy alta en la embarazada y sería de difícil

implantación en países de baja renta. Por otra parte la inmunogenicidad es similar con regímenes 2+1 o 3+1.

Vacunación materna contra la tos ferina y sus efectos en la respuesta inmune de bebés de hasta 12 meses en los Países Bajos: un ensayo abierto, paralelo, controlado y aleatorizado

Impulsar la vacunación a los adolescentes con vacunas contra la tos ferina acelular que contienen toxina de tos ferina recombinante o químicamente inactivada: un ensayo clínico aleatorizado

22/11/2019

Blanchard Rohner G, Chatzis O, Chinwangso P et al. Boosting teenagers with acellular pertussis vaccines containing recombinant or chemically inactivated pertussis toxin: a randomized clinical trial. *Clinical Infectious Disease* 2019;68:1213-1222

Ensayo clínico diseñado para conocer la respuesta inmune en adolescentes, que recibieron a lo largo de su vida **vacunas acelulares de tosferina**, a una vacuna cuyo componente de toxina pertussis era recombinante detoxificada genéticamente (rTP), y poder compararla con la generada por la vacuna convencional Tdap.

Los 62 voluntarios de entre 11 y 15 años recibieron en un brazo rTP (contenido de 5 microgramos) y en otro Td y el otro grupo recibió la vacuna convencional con un contenido de 8 microgramos de toxina pertussis. La respuesta inmune se midió basalmente, a los 28 y a los 365 días. A los 28 días los GMC eran significativamente mayores en el grupo aP recombinante, al igual que a los 365 días. No obstante, el descenso en los títulos de anticuerpos fue muy acusado, por lo que es poco probable que una dosis de esta vacuna sea capaz de superar la limitada inmunogenicidad y la corta duración de la efectividad de la nueva vacuna en adolescentes que recibieron priming con vacuna acelular.

Los autores, aun con los buenos resultados observados, se plantean que es lo que ocurrirá en países occidentales una vez que se vayan sumando cohortes de adultos jóvenes y embarazadas que recibieron vacuna acelular en las series primarias. Una posible solución que apuntan es la de administrar repetidamente dosis de la vacuna recombinante pero sin Td asociada o combinarla con adyuvantes que estimulen las respuestas Th1 y Th17.

[Impulsar la vacunación a los adolescentes con vacunas contra la tos ferina acelular que contienen toxina de tos ferina recombinante o químicamente inactivada: un ensayo clínico aleatorizado](#)

Evaluación de brechas en la vacunación contra la tos

ferina prenatal para aumentar la cobertura

22/11/2019

Janagaraj P, Gurusamy P, Webby R. Current antenatal pertussis vaccination guidelines miss preterm infants: an epidemiological study from the Northern Territory. Aust N Z J Obstet Gynecol E pub ahead of print 2018 Sept 26

El programa de **vacunación frente a la tosferina** en Australia recomienda la **vacunación de la embarazada** a las 28 semanas de gestación.

El objetivo del estudio poblacional y transversal, que incluye a todos los nacidos viables desde la semana 24 de gestación en los hospitales públicos y a lo largo de 2016, es determinar la cobertura de vacunación y los potenciales factores socio-demográficos asociados que la afecten en los "Territorios del Norte" de ese país.

Se registraron 3392 nacimientos viables con una cobertura de vacunación del 48.9%, siendo mayor en las madres de menos de 35 años (aOR: 1.26 con IC 95%: 1.035-1.52). La cobertura de los prematuros fue del 0% para los extremos (24 a 27 semanas), 18.86% para los muy pretérmino (28 a 32 semanas) y del 39.8% para los moderados (33 a 36 semanas), para una cobertura global del 33.5% para todos los niños nacidos prematuramente. Los nacidos a término tuvieron dos veces más de posibilidades de que sus madres hubieran recibido la vacuna Tdap durante la gestación (aOR: 1.957 con IC 95%: 1.53-2.50).

Los autores concluyen que un porcentaje alto de prematuros (66.5%) no se beneficiaron de la vacunación de la embarazada, por lo que al ser impredecible la fecha de parto, se debería revisar la seguridad y aceptabilidad de la vacunación en el segundo trimestre, como por ejemplo a partir de la semana 20 de gestación.

Evaluación de brechas en la vacunación contra la tos ferina prenatal para aumentar la cobertura