

Opinión de un panel de expertos sobre la protección contra la tos ferina en México: el papel de las vacunas acelulares y de células enteras

Agustín De Colso-Ranero¹, Mercedes Macías-Parra², Marte Hernández-Porras¹, Luis Xochihua-Díaz³, Arturo Galindo-Fraga⁴, Sarbelio Moreno-Espinosa⁵ y Fortino Solórzano-Santos^{6*}

¹Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría; ²Dirección General, Instituto Nacional de Pediatría; ³Dirección de Enseñanza, Instituto Nacional de Pediatría; ⁴Dirección de Infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; ⁵Dirección de Enseñanza, Hospital Infantil de México Federico Gómez; ⁶Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Hospital Infantil de México Federico Gómez. Secretaría de Salud, Ciudad de México, México

Resumen

La tos ferina es una enfermedad causada por *Bordetella pertussis*. Aunque es altamente contagiosa, puede ser prevenible por vacunación. Existen dos tipos de vacunas: las de células enteras y las acelulares. La tos ferina ha resurgido en algunos países debido a que su control a escala mundial es heterogéneo. Esta reemergencia se ha relacionado con diversos factores: mayor sensibilidad hacia la infección, mejor detección de la enfermedad, problemas para obtener adecuadas coberturas de vacunación, incremento en los sujetos susceptibles (especialmente menores de 6 meses), pérdida de la inmunidad en los adolescentes y adultos jóvenes, y probables cambios genéticos y adaptativos de *B. pertussis*. En este documento se analizan las características, las ventajas y las desventajas de las vacunas de células enteras y de las vacunas acelulares. Se presentan las recomendaciones internacionales y se ofrece el posicionamiento de los participantes con respecto a la influencia del uso de vacunas acelulares y las desventajas potenciales de volver a utilizar vacunas de células enteras, en especial por su reactogenicidad. Por último, se analizan las estrategias para lograr un mejor control de la tos ferina en México.

Palabras clave: Tos ferina. Vacunas acelulares. Vacunas de células enteras. *Bordetella pertussis*.

An expert panel opinion on protection against pertussis in Mexico: The role of acellular and whole-cell vaccines

Abstract

Pertussis is a highly contagious disease caused by Bordetella pertussis, which may be preventable by vaccination. There are two types of vaccines: whole-cell vaccines and acellular vaccines. Since pertussis control worldwide is heterogeneous, re-emergence of whooping cough has been observed in some countries. This re-emergence has been related to several factors: increased susceptibility to infection, better detection of disease, problems in obtaining adequate vaccination coverage, increase in susceptible subjects (mainly under 6 months of age), loss of immunity in adolescents and young adults, and likely genetic and adaptive B. pertussis changes. This paper discusses whole-cell and acellular vaccines' character-

Correspondencia:

*Fortino Solórzano-Santos

E-mail: solorzanof056@gmail.com

1665-1146/© 2021 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 15-07-2021

Fecha de aceptación: 30-08-2021

DOI: 10.24875/BMHIM.21000150

Disponible en internet: 13-07-2022

Bol Med Hosp Infant Mex. 2022;79(3):152-160

www.bmhim.com

ristics, advantages, and disadvantages. International recommendations are presented, and the participants' position is offered regarding the influence of the use of acellular vaccines and the potential disadvantages of reintroducing whole-cell vaccines, mainly due to their reactogenicity. Finally, strategies to achieve better control of pertussis in Mexico are discussed.

Keywords: Whooping cough. Acellular vaccines. Whole-cell vaccines. *Bordetella pertussis*.

Introducción

La tos ferina es una enfermedad infecciosa causada por *Bordetella pertussis*. Es una enfermedad parcialmente controlada en todo el mundo, con un alto índice de contagio, pero que puede prevenirse con la vacunación. Para su prevención se dispone de dos tipos de vacunas: las de células enteras (VPce) y las acelulares (VPac). En la actualidad, existen más de 80 esquemas de vacunación contra la tos ferina en los distintos países¹.

Durante los últimos años se ha observado una reemergencia de la tos ferina, por lo que se han sugerido varios factores posibles: 1) mayor sensibilidad hacia la enfermedad y mejor detección en el laboratorio; 2) fallas en obtener adecuadas coberturas de vacunación; 3) incremento en las poblaciones susceptibles; 4) pérdida de la inmunidad en los adolescentes y adultos; 5) fallas en la inducción de respuesta inmunitaria con ambas vacunas²; y 6) cambios genéticos y adaptativos de *B. pertussis*³.

Existe heterogeneidad mundial en el control de la tos ferina, que se relaciona con factores demográficos y socioeconómicos, esquemas de inmunización y coberturas de vacunación. Por ello, la reemergencia de la enfermedad no es global, y principalmente se asocia con coberturas de vacunación bajas y un incremento de los grupos susceptibles, y no directamente con la falla de cualquiera de las vacunas^{1,4}. Para el año 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que al menos 14 millones de niños no recibieron la primera dosis de vacuna contra difteria-tétanos-pertussis (DTP) y otros 5.7 millones de niños se encontraban parcialmente vacunados por falta de acceso a las vacunas o a los servicios de salud. Más del 60% de estos 19.7 millones de niños viven tan solo en 10 países. Lamentablemente, México aparece en esta lista de países, junto con Angola, Brasil, República Democrática del Congo, Etiopía, India, Indonesia, Nigeria, Pakistán y Filipinas⁵.

Marco histórico de la vacunación contra la tos ferina en México y en el mundo

Desde 1940 se empezaron a utilizar las vacunas DTP de células enteras (DTPce). En México, la producción de

esta vacuna se inició en el Instituto Nacional de Higiene, y en 1954 se empezó a aplicar en todo el territorio nacional. Con la vacunación de células enteras se detectaron diversos eventos adversos (EA) moderados, por lo que algunos países suspendieron su uso, lo que obligó a la comunidad científica a buscar otras vacunas. Como resultado, en la década de 1980 se empezaron a formular las vacunas acelulares, que fueron menos reactógenas⁶.

En 1999 se incorporó la vacuna pentavalente en México, que contiene DTPce, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y hepatitis B (HB). En 2007, se sustituyó la vacuna pentavalente de células enteras por la vacuna pentavalente de dos componentes acelulares (VPac) (DTPac+Hib+IPV), lo que convirtió a México en el pionero en aplicar la vacuna de la poliomielitis parenteral (IPV) y la VPac en Latinoamérica⁷. En 2012 se implementó la vacunación con Tdpa (tétanos, difteria y pertussis acelular) en las mujeres embarazadas. En 2019 se incorporó la vacuna hexavalente (DTPac+Hib+IPV+HB), que sustituyó a la vacuna pentavalente acelular. Con esta incorporación, México se posicionó internacionalmente como uno de los 16 países, y uno de los cuatro países latinoamericanos, en aplicar la vacuna hexavalente. En la actualidad, de los 194 países de la OMS, 118 siguen utilizando vacunas combinadas de DTPce, mientras que 75 ya utilizan combinaciones de DTPac en sus esquemas de vacunación nacional⁸. En México, el esquema de vacunación para proteger contra la tos ferina consiste en la aplicación de la vacuna hexavalente acelular a los 2, 4, 6 y 18 meses, con un refuerzo de DTPce a los 4 años de edad. Después de esta edad solo se administra el toxoide diftérico-tetánico sin componente pertúsico cada 10 años. A excepción de la vacunación en la mujer embarazada a partir del segundo trimestre, no existe una revacunación posterior al último refuerzo de los 4 años contra la tos ferina en otros grupos de edad.

Vacunas de células enteras

Las VPce contienen células bacterianas no viables de *B. pertussis*. Las cepas utilizadas y los controles son distintos; la densidad bacteriana que contienen también

varía. Además, se utilizan diferentes métodos de producción e inactivación (térmica o química). Estas células son absorbidas en sales de aluminio y se les agregan diferentes sustancias conservadoras (timerosal o fenoxietanol). Se estima que estas vacunas contienen más de 3000 antígenos; entre ellos, factores de virulencia y otros, como toxina pertussis (PT), toxina de adenilato-ciclasa (ACT), hemaglutinina filamentosa (FHA), pertactina (PRN) y antígenos fimbriales (FIM)^{6,9}. Las concentraciones antigénicas son bastante heterogéneas; por ejemplo, la PT, uno de los antígenos aparentemente más inmunógenos, se encuentra en rangos de 0.02 a 0.68 µg/ml. El lipopolisacárido (LPS), al que principalmente se atribuyen los EA, oscila entre 0.9 y 2.8 µg/ml. Cuanto más tiempo de almacenamiento de estas vacunas, se registra una mayor liberación de LPS¹⁰. Aunque el impacto de la gran variabilidad de las concentraciones de los antígenos biológicamente activos no es claro, podría relacionarse de manera directa con la extensa heterogeneidad de su protección¹¹.

Respuesta inmunitaria

La respuesta inmunitaria que se desencadena después de la aplicación de VPce es compleja. Con respecto a la respuesta humoral, los títulos de anticuerpos suelen ser más débiles en comparación con la VPac. Sin embargo, aparentemente, no existe una adecuada correlación entre la producción de anticuerpos y la protección^{11,12}. Con relación a la respuesta inmunitaria celular inducida por las VPce, es clara la polarización hacia una respuesta Th1/Th17 con producción de interferón gamma e interleucina 17, lo cual resulta muy similar a la infección natural; además, se ha documentado en modelos animales que esta respuesta previene la colonización por *B. pertussis*¹³. En la primovacunación con VPce se genera una respuesta con inmunoglobulina G1 (IgG1); se presenta una moderada avidéz de estos anticuerpos, que son muy activos para la opsonización y la fagocitosis, lo que induce una protección más sólida y prolongada¹⁴. La eficacia reportada con VPce se encuentra en un 36-98% después de un esquema primario de tres dosis⁹. Algunos metaanálisis han demostrado que la vacuna es efectiva en los primeros 5 años de vida¹⁵, aunque otros estudios han establecido que la protección puede ir desde los 4 hasta los 14 años¹⁶.

Ventajas y desventajas de utilizar vacunas de células enteras

Las ventajas de las VPce son que confieren una protección contra la tos ferina más robusta y duradera

que con las VPac, y la erradicación del estado de portador. Su enorme desventaja es que son vacunas más reactógenas, principalmente en niños, pero también en adolescentes y adultos. Los EA, tanto sistémicos como locales, son considerables en cualquiera de las dosis; sin embargo, suelen ser más marcados en la primera^{17,18}. Los EA locales son eritema, edema y dolor en el sitio de aplicación, mientras que los eventos sistémicos incluyen fiebre (incluso elevada), crisis convulsivas, llanto persistente, somnolencia, agitación, síndrome hiporreactivo y reacciones hipotónicas. Los EA mucho más graves, como encefalopatía, epilepsia, otros eventos neurológicos e incluso la muerte súbita infantil, fueron atribuidos a esta vacuna. Llevó algunas décadas demostrar que estos eventos adversos no eran causados directamente por la vacuna⁶. Se ha reportado que las VPce pueden generar entre 3 y 10 veces más EA que las VPac¹⁹.

En una revisión sistemática de 47 estudios se estimaron los riesgos relativos (RR) para presentar EA con la primera dosis de VPce, como fiebre (RR: 9.21; IC95%: 5.39-15.76 IC 95%), inflamación en el sitio de aplicación (RR: 4.38; IC95%: 2.70-7.12), dolor en el sitio de aplicación (RR: 4.15; IC95%: 3.24-5.31) y somnolencia (RR: 1.34; IC95%: 1.18-1.52). Los EA se llegaron a documentar hasta en el 75% de las dosis aplicadas. Para la segunda y la tercera dosis, la frecuencia de EA fue del 71% y el 61%, respectivamente. Los EA graves, como las crisis convulsivas, presentaron frecuencias de 0.0004-11.3%, y el denominado cuadro de hipotonía o de hiporrespuesta de 0.0005-32.3%²⁰.

A partir de los EA se ha derivado un importante impacto negativo en la vacunación a escala global, lo que ha ocasionado un mayor número de niños con esquemas incompletos y ha favorecido el surgimiento de los grupos opositores a las vacunas.

Vacunas acelulares

Las VPac surgieron como una necesidad ante la reactogenicidad de las VPce. Fueron desarrolladas en los años 80 y empezaron a utilizarse extensamente en la década siguiente. Estas vacunas contienen de uno a cinco antígenos: PT, FHA, FIM2, FIM3 y PRN. La gran ventaja en su composición es la ausencia de LPS, que es el factor relacionado con el mayor número de EA ocasionados por las VPce.

Entre las numerosas formulaciones de las VPac existe variabilidad en el número, la concentración y el balance de antígenos, los métodos de purificación y detoxificación, así como el tipo de adyuvantes y

excipientes²¹. La PT representa el principal antígeno que permite la protección contra la enfermedad y la infección. Sin embargo, el papel individual de PRN, FHA, FIM2 y FIM3 en la protección a largo plazo aún no es claro.

Respuesta inmunitaria

Contrario a lo que sucede con las VPce, la respuesta celular con las VPac es más marcada de Th2, y aunque también se presenta respuesta Th1/Th17, esta es mucho menor. El perfil predominante de citocinas es de interleucinas 4 y 5. Al parecer, esta respuesta no sería suficiente para prevenir la colonización por *B. pertussis*, lo que en teoría no reduciría el riesgo de la transmisión de individuos colonizados a otros sanos²².

Con relación a la primovacunación con VPac, se generan altas concentraciones de IgG1 contra antígenos específicos con una gran avidez de estos anticuerpos, además de derivarse a una respuesta Th2. Cuando los niños primovacunados con VPac reciben refuerzos con dosis repetidas de VPac, se generan predominantemente IgG1 e IgG4, también con una marcada avidez¹⁴. Además, se puede manifestar un efecto ligado a la supresión de epítomos; es decir, después de la exposición a dichos antígenos, «se bloquea» la respuesta inmunitaria a ciertos epítomos y se inhibe la respuesta a otros relacionados en exposiciones posteriores²³.

Evidencia sobre la protección con vacunas acelulares

La eficacia reportada con las VPac oscila entre el 71% y el 93%⁹. Con relación a la protección de las VPac, en algunos metaanálisis se favorecen las vacunas de múltiples componentes²⁴, aunque no existe suficiente evidencia para establecer una mayor efectividad con respecto al número de componentes incluidos^{11,16}. Los diferentes estudios establecen que la protección con VPac puede extenderse hasta 10 años¹⁶.

Ventajas y desventajas de utilizar vacunas acelulares

Los antígenos incluidos en las VPac actuales son biológicamente relevantes desde el punto de vista inmunológico: han demostrado efectividad y, sobre todo, un excelente perfil de seguridad, ya que sus EA son similares a los observados placebo¹¹. Los EA locales y sistémicos son significativamente menores en comparación

con las vacunas VPce^{9,17}. Los EA son principalmente leves: en la primera dosis se han observado en un 0-39% de los casos y la principal manifestación es la irritabilidad²⁰. Esta formulación permite la combinación con otros productos biológicos para aplicar vacunas combinadas (vacunas hexavalentes) sin generar interferencia entre los diferentes antígenos²⁵. Lo anterior permite una mayor aceptación y favorece que se apliquen los esquemas en tiempo y forma, lo que mejora las coberturas de vacunación^{26,27}. Adicionalmente, ofrece ventajas para los médicos, las enfermeras y el personal que vacuna²⁸, ya que las formulaciones son completamente líquidas, por lo que la preparación y la administración de las vacunas son más sencillas y rápidas.

Otra ventaja es que se pueden vacunar sin riesgo poblaciones con mayor edad (adolescentes, adultos, adultos mayores y grupos específicos, como mujeres embarazadas). Todo ello impacta en la reducción de las hospitalizaciones por tos ferina en otros grupos de edad y, por lo tanto, en la disminución de los costos derivados²⁹.

Las principales desventajas de las VPac son que la evanescencia de la inmunidad es más rápida que con las VPce^{1,6,11,13} y la falta de erradicación de la portación asintomática de *B. pertussis* en modelos animales²². Sin embargo, otros modelos sugieren un efecto de rebaño de las VPac, lo que a su vez impactaría en la transmisión^{30,31}.

Aspectos económicos

El costo por vacuna parecería mayor para las VPac que para las VPce; sin embargo, se deben considerar diferentes ventajas de las VPac que disminuyen los costos adicionales:

- Se reducen los gastos derivados de los EA, e incluso los eventos graves generados por las VPce (mayor número de visitas/consultas a servicios de urgencias).
- Se reduce el número de visitas a los centros de vacunación porque se administran vacunas hexavalentes en una sola aplicación.
- Se optimizan la entrega, la distribución y el almacenamiento de la vacuna, por lo que se favorece la conservación de la cadena de frío en toda la logística, en particular en el contexto actual de la pandemia de SARS-CoV-2.
- Al ser vacunas completamente líquidas, se disminuye el riesgo de errores en la manipulación de la vacuna, ya que no se requiere la reconstitución de los componentes biológicos.

- Se disminuye el riesgo de accidentes por punción en el personal de vacunación.
- Se ahorra tiempo del personal de salud al aplicar una vacuna 6-en-1.
Lo anterior ha sido evaluado con buenos resultados en algunos países³².

Recomendaciones de organismos internacionales

En la actualidad, la postura sobre la tos ferina y las recomendaciones del uso de VPce y VPac por los diferentes organismos internacionales son bastante claras y uniformes.

Organización Mundial de la Salud y Strategic Advisory Group of Experts on Immunization

Estos organismos establecen algunas recomendaciones acerca de la vacunación. Los puntos más relevantes son los siguientes^{1,11}:

- Todos los niños deben ser vacunados contra tos ferina. El principal propósito es reducir el riesgo de tos ferina grave en niños pequeños en todo el mundo.
- Lo ideal es iniciar con la vacunación entre las 6-8 semanas de edad, aplicar tres dosis y conseguir, al menos, coberturas $\geq 90\%$ a nivel (sub-) nacional.
- La protección con una serie primaria puede obtenerse con VPac o VPce.
- Las VPac y VPce aplicadas en una sola dosis son efectivas en prevenir la enfermedad grave, la hospitalización y la muerte en alrededor del 50%, mientras que dos dosis ofrecen una mayor protección (83-87%), por lo que es fundamental completar el esquema.
- Las VPac y VPce poseen una efectividad inicial equivalente para la protección en el primer año. Sin embargo, con las VPac la inmunidad puede perderse más rápido y puede presentarse una reducción en el impacto en la transmisión.
- De acuerdo con los estudios disponibles a la fecha, las VPac son más efectivas que las VPce de baja efectividad, pero pueden ser menos efectivas que las VPce de mayor efectividad.
- Tomando en cuenta la experiencia de uso en varios países, algunas revisiones sistemáticas favorecen a las VPac de múltiples componentes sobre las VPac de uno o dos componentes. Sin embargo, la evidencia no es suficiente para establecer una diferencia significativa en cuanto a efectividad de las vacunas VPac con diferente número de componentes.

- Aquellos programas nacionales que cuenten con VPce deberán continuar con VPce para el esquema primario.
- Cuando se establezcan cambios de VPce a VPac, se deberán considerar tanto los refuerzos periódicos como la inmunización materna. Dado el mayor costo de las VPac, estos esquemas deberán ser asegurados y sostenidos.
- Aquellos programas nacionales que ya hayan implementado las VPac deberán continuar usando esta vacuna y considerar los refuerzos adicionales. Estos refuerzos deberán aplicarse entre los 1-6 años (después de 6 meses de la tercera dosis del esquema primario).
- La protección reportada de la VPce es de al menos 6 años, mientras que con la VPac la protección puede declinar antes de los 6 años.
- Existen datos para sustentar que las cepas de *B. pertussis* han evolucionado a lo largo del tiempo. Sin embargo, estos cambios no siempre se correlacionan con los cambios en la epidemiología y los programas de vacunación. A la fecha, tampoco existe evidencia de una disminución en la efectividad de las vacunas contra las diferentes variantes alélicas. Hasta la fecha de esta publicación no ha habido ninguna postura distinta en relación a la prevención de la tos ferina en las últimas cuatro reuniones del Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE)³³ en el año 2021.

Organización Panamericana de la Salud

Las recomendaciones y consideraciones del Grupo de Asesoría Técnica (TAG, *Technical Advisory Group*) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) sobre las enfermedades prevenibles por vacunación para el periodo 2009-2018 fueron las que se mencionan a continuación³⁴:

- Los países que utilizan VPce deberían seguir esa estrategia.
- Se deben unificar los cronogramas de vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina.
- Se debe monitorear la cobertura de vacunación DTP3 y DTP4.
- El sistema de vigilancia de la tos ferina se debe fortalecer para mejorar el monitoreo epidemiológico y la exactitud de los datos sobre la incidencia, la letalidad, la distribución por grupo etario, la proporción de casos confirmados y la eficacia de la vacuna.
- Se deben investigar con mayor profundidad los brotes para mejorar la comprensión de la epidemiología

actual de la enfermedad en América Latina y el Caribe. En las áreas afectadas por brotes, se debe hacer lo posible para vacunar a las mujeres embarazadas, así como a los niños a partir de las 6 semanas de edad.

En su XXXV reunión, la OPS, a través del TAG³⁵, insistió en que los países latinoamericanos alcancen coberturas de vacunación $\geq 95\%$ contra la tos ferina en todos los niños menores de 1 año. En caso de brotes, se deberá de utilizar la VPce para el esquema primario, iniciándola a las 6 semanas de edad. Es importante señalar que esta recomendación no fue sostenida en la reunión del Latin American Pertussis Project (LAPP).

Latin American Pertussis Project

El LAPP se estableció en 2009 como una colaboración entre el Sabin Vaccine Institute, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), la OPS y los ministerios de salud de seis países latinoamericanos (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Panamá) con el fin de favorecer el conocimiento de la epidemiología, las estrategias de prevención y el control de la tos ferina en Latinoamérica. En la reunión de 2019 se enfatizaron las mismas recomendaciones establecidas por la OPS para el periodo 2009-2018³⁶.

Global Pertussis Initiative

La última postura de este grupo de expertos en relación con la tos ferina fue tomada en el año 2016³⁷. La recomendación indica que no hay suficiente evidencia para concluir que un tipo de VPac sea superior a otra. La Global Pertussis Initiative (GPI) expone los siguientes puntos y recomendaciones, sobre todo para los países de ingreso bajo/intermedio:

- En aquellos países que ya usan VPac, se recomienda el uso de estas en todos los grupos de edad, dada su mejor tolerabilidad en comparación con las VPce.
- Se recomienda que todos los países, principalmente aquellos de ingreso bajo/intermedio que aún usan VPce, continúen con este esquema de vacunación primaria. La meta debe de ser alcanzar y mantener una cobertura vacunal $> 90\%$ con la serie primaria (DTP3).
- Deben realizarse todos los esfuerzos para aplicar la cuarta dosis (DTP4) alrededor de los 18 meses y una quinta dosis (DTP5) a los 5-6 años, preferiblemente con vacunas menos reactogénicas, como las VPac, para garantizar la adecuada aceptación y una

protección prolongada, por lo menos hasta la adolescencia.

- En los países donde las VPac se han considerado o ya se han aprobado, pero la disponibilidad o los costos son limitados, las mujeres embarazadas deben ser la prioridad de la vacunación.
- Se recomienda la vacunación con Tdpa a los trabajadores tanto de salud como de los centros de cuidado infantil, sin olvidar que la prioridad siempre será la vacunación de la mujer embarazada.

Perspectivas en las estrategias de vacunación en México

Se ha reconocido que el problema de la tos ferina en el mundo y en México se deriva de las bajas coberturas y de la necesidad de refuerzos en aquellos grupos que vuelven a ser susceptibles, con independencia de haber presentado previamente la enfermedad o de haber sido vacunados. Para el año 2019, en México se reportó una caída en las coberturas con DTP: para DTP1 disminuyó al 84% de cobertura nacional, lo que representa una caída del 15% en comparación con años previos, y para DTP3 descendió al 82% de cobertura nacional, lo que representa una caída del 17%³⁸. A partir del año 2020 se espera un descenso de las coberturas aún más significativo, secundario a la pandemia por SARS-CoV-2.

Posicionamiento de los expertos

Métodos

Se convocó a una reunión inicial a siete especialistas en enfermedades infecciosas y vacunas (seis pediatras infectólogos y un médico internista infectólogo) representantes de tres instituciones nacionales. El coordinador realizó una búsqueda bibliográfica selectiva bajo las siguientes palabras clave: *B. pertussis*, vacunas de células completas, vacunas acelulares, epidemiología, inmunidad, eventos adversos y recomendaciones. La bibliografía fue enviada a los participantes. En la primera reunión se definieron las principales dudas o inquietudes, expresadas como preguntas, con relación al uso de las vacunas disponibles contra la tos ferina y los alcances de los temas a analizar. En la segunda reunión se utilizó el modelo de consenso académico³⁹, que consistió en el análisis y la discusión de la literatura científica disponible y se complementó con la opinión de los expertos en los temas considerados controversiales o cuya evidencia bibliográfica se

consideró insuficiente. Las respuestas a cada pregunta corresponden al consenso de todos los participantes y no representan la postura oficial de ninguna institución ni industria farmacéutica.

Resultados

1. Considerando la situación epidemiológica de la tos ferina en México, ¿cuál sería la opinión en relación a que exista una reemergencia de tos ferina en nuestro país? ¿Y cuál sería la postura acerca de que la introducción de la vacuna acelular en el año 2007 haya favorecido un incremento considerable de casos?

La reemergencia de la tos ferina es posible y latente no solo en México, sino a escala internacional por ser una enfermedad cíclica (3-6 años), por la pérdida de la inmunidad con el tiempo, por los cambios genéticos y por el incremento de la población susceptible y las bajas coberturas. La reemergencia de la tos ferina se ha observado en países que utilizan tanto VPce como VPac, por lo que no se puede atribuir como causa exclusiva a la introducción de VPac.

De los casos reportados de tos ferina en México, se observó un incremento en el periodo de 1997-2007, con un promedio de 201 casos por año, y para el periodo de 2008-2018 el aumento promedio fue de 726 casos por año. De acuerdo con estos datos, se estima un incremento del 361% del primero al segundo periodo³⁸.

Cabe señalar que a partir de 2012 se estableció la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública para la vigilancia de la tos ferina (26 laboratorios) y se implementó el uso de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa para el diagnóstico⁴⁰. Por lo tanto, el incremento de casos en el ámbito nacional se fundamentó en una mejor detección de la enfermedad.

En un análisis de tres periodos de tos ferina en México en niños menores de 5 años⁴¹, en 1990-1997 (vacunación exclusiva con DPT), 1999-2006 (vacunación exclusiva con vacuna pentavalente de células enteras) y 2008-2015 (vacunación exclusiva con vacuna pentavalente acelular), se encontró un claro incremento de la incidencia: de 13.1 por 100,000 habitantes en 1990 a 39.6 por 100,000 habitantes en 2015. Sin embargo, las tasas de mortalidad disminuyeron de 11.5 por 100,000 habitantes en 1990 a 1.6 por 100,000 habitantes en 2015. En estos periodos, aproximadamente el 75% de los casos en menores de 1 año fueron en niños que no habían sido vacunados. De acuerdo con este análisis, se pudo concluir que el último periodo de estudio coincide con la introducción de técnicas

diagnósticas más sensibles y el aumento en la notificación de la enfermedad. En 2014, la OMS/SAGE y el TAG sobre tos ferina llegaron a una conclusión semejante⁴¹.

2. ¿Cuál es la opinión con respecto a regresar a esquemas de vacunación contra la tos ferina utilizando vacunas de células completas? ¿Sería una adecuada estrategia nacional?

La aplicación de VPce ha generado un impacto negativo por la presencia de mayores y más graves EA, lo que ha ocasionado una pobre aceptación de las vacunas, no solo de la DPT, sino del esquema general de inmunizaciones. Los grupos antivacunas sustentan su rechazo en la manifestación de los EA, por lo que reintroducir una vacuna tan reactógena sería contra-productiva o incluso catastrófica para las coberturas. También es importante considerar los gastos derivados de los EA generados por la VPce, además de aquellos que resultarían de replantear la logística de vacunación para los seis inmunógenos que recientemente están incorporados en la vacuna hexavalente como parte del esquema nacional de inmunizaciones en nuestro país. Ninguno de los organismos internacionales (OMS, SAGE, OPS, LAPP o GPI)^{1,11,34-37} sugiere regresar a esquemas con VPce cuando ya se han establecido las VPac en los programas de vacunación.

3. ¿Se podría controlar mejor la tos ferina en México al reintroducir vacunas basadas en células completas como esquema primario de vacunación?

El adecuado control de la enfermedad no depende del tipo de vacuna utilizada. De hecho, algunos países con VPce o VPac han presentado una reemergencia y poco control de la enfermedad. La protección con ambas vacunas es adecuada, sobre todo en la etapa de mayor vulnerabilidad (en niños menores de 1 año). La inmunidad con VPce tarda un poco más en desaparecer, pero la reintroducción de la VPce no controlaría los otros grupos susceptibles: principalmente los niños que no han recibido o completado su esquema primario de vacunación y los adolescentes y adultos que ya perdieron la inmunidad. La clave del control de la tos ferina es alcanzar adecuadas coberturas de vacunación ($\geq 95\%$) e inmunizar a grupos susceptibles (adolescentes, adultos y mujeres embarazadas para proteger al recién nacido). Estos últimos grupos solo pueden ser vacunados con VPac.

4. ¿Cuál es la opinión acerca de la reactogenicidad generada tanto por la vacuna acelular como por la vacuna de células enteras?

Las vacunas acelulares, incluso combinadas (tetra-valentes, pentavalentes o hexavalentes), son seguras

y bien toleradas, incluso cuando se aplican simultáneamente con otros biológicos (por ejemplo, rotavirus, neumococo e influenza). En un estudio para identificar la satisfacción de los padres de niños vacunados con una vacuna hexavalente acelular o una vacuna pentavalente de células enteras y poliomielitis oral, la vacuna hexavalente fue significativamente mejor aceptada, con mayor satisfacción por parte de los padres⁴².

Las VPce son vacunas más reactógenas, tanto en la primera dosis como en dosis posteriores, y producen EA mucho más frecuentes y graves. Son vacunas que generan desconfianza y poca aceptación, e incluso el rechazo de los padres. En la práctica clínica diaria, algunos padres rechazan la vacunación con DTPce a los 4 años de edad.

5. ¿Cuáles serían las mejores estrategias de inmunización contra la tos ferina (tanto en esquema primario como en otros grupos de edad) para un mejor control de la enfermedad en nuestro país?

La clave del control de la tos ferina consiste en completar los esquemas primarios y establecer los refuerzos pertinentes para lograr coberturas de vacunación $\geq 95\%$:

- *Esquema primario*: no requiere modificación. Se deben aplicar cuatro dosis, a los 2-4-6-18 meses, con vacuna acelular combinada (hexavalente). Está incluida en el esquema nacional de vacunación.
- *Refuerzos*: aunque la quinta dosis de refuerzo con DTPce está establecida a los 4 años de edad, sería conveniente recorrerla a los 6-7 años, como se realiza en los Estados Unidos de América y en la mayoría de los países de Europa^{43,44}, con la finalidad de extender la duración de la protección hasta la adolescencia.
- *Mujeres embarazadas*: se recomienda aplicar la vacuna Tdpa en cada embarazo después de la semana 20 (entre las semanas 20 y 38, e idealmente entre las semanas 27 y 36). Esto impactará disminuyendo el riesgo de contagio para los recién nacidos y lactantes por aquellas madres que han perdido la inmunidad, logrando proteger al recién nacido en sus primeras semanas de vida⁴⁵.
- *Adolescentes*: si se estima que la protección con DTPce será de al menos 6 años, y se considera que el quinto refuerzo se aplique a los 6 años, sería oportuno indicar la aplicación de Tdap a los 11-12 años.
- *Adultos y adultos mayores*: idealmente requerirían revacunarse al menos cada 10 años con vacuna Tdpa, sustituyendo al toxoide diftérico-tetánico.

6. ¿Qué ventajas se encuentran en la utilización de las vacunas acelulares?

La ventaja más notable de las VPac es su menor reactogenicidad, lo que evita la mayoría de los EA graves. Además, son vacunas seguras y bien toleradas. Su presentación en preparados pentavalentes o hexavalentes permite la combinación con otros biológicos sin que haya interferencia entre ellos. Su formulación es líquida, por lo que no requiere reconstitución, lo que hace que la preparación y la aplicación sean más sencillas y en menor tiempo. La presencia de cinco o seis inmunógenos en una misma vacuna optimiza el almacenamiento y la logística en general. Debe destacarse también la ventaja de poder aplicarla en otros grupos de edad y en grupos susceptibles, como los adolescentes, los jóvenes, los adultos, los adultos mayores, las embarazadas, los pacientes con comorbilidad y los trabajadores de la salud.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

No se recibió financiamiento externo.

Bibliografía

1. World Health Organization. Report from the SAGE Working Group on Pertussis vaccines, 26–27 August 2014 meeting, Geneva, Switzerland. Geneva: WHO; 2014.
2. Domenech de Cellès M, Magpantay FM, King AA, Rohani P. The pertussis enigma: reconciling epidemiology, immunology and evolution. *Proc Biol Sci.* 2016;283:20152309.
3. Bart MJ, Harris SR, Advani A, Arakawa Y, Bottero D, Bouchez V, et al. Global population structure and evolution of *Bordetella pertussis* and their relationship with vaccination. *mBio.* 2014;5:e01074.
4. Jackson DW, Rohani P. Perplexities of pertussis: recent global epidemiological trends and their potential causes. *Epidemiol Infect.* 2014;142:672-84.
5. Organización Mundial de la Salud. Cobertura vacunal. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
6. Cherry JD. The 112-year odyssey of pertussis and pertussis vaccines—mistakes made and implications for the future. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019;8:334-41.

7. Secretaría de Salud. Manual de Vacunación, edición 2017. Ciudad de México: Secretaría de Salud; 2017. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud%7Cccensia/documentos/manual-de-vacunacion-edicion-2017>
8. ReportLinker. A white paper to understand the market structure of pediatric pertussis combination vaccines. Lyon: ReportLinker; 2020. Disponible en: <https://www.reportlinker.com/insight/wp-content/uploads/2022/02/market-study-on-dtap-ipv-based-vaccines.pdf>
9. World Health Organization. WHO immunological basis for immunization series. Module 4: Pertussis. Update 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/the-immunological-basis-for-immunization-series-module-4-pertussis-update-2017>
10. Ibsen P, Møller S, Heron I. Lipopolysaccharides in a traditional pertussis vaccine. *J Biol Stand.* 1988;16:299-309.
11. Pertussis vaccines: WHO position paper — September 2015. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90:433-58.
12. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. Placebo-controlled trial of two acellular pertussis vaccines in Sweden — protective efficacy and adverse events. *Lancet.* 1988;1(8592):955-60.
13. Ausiello CM, Mascart F, Corbière V, Fedele G. Human immune responses to pertussis vaccines. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1183:99-113.
14. Diavatopoulos DA, Edwards KM. What is wrong with pertussis vaccine immunity? Why immunological memory to Pertussis is failing. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9:a029553.
15. World Health Organization. Whole-cell pertussis vaccines: summary of evidence relevant to schedules. Geneva: WHO; 2015.
16. Esposito S. Prevention of pertussis: from clinical trials to Real World Evidence. *J Prev Med Hyg.* 2018;59:E177-E186.
17. Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC, Rennels MB, Pichichero ME, Englund JA, et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. *Pediatrics.* 1995;96:557-66.
18. Heininger U. Pertussis vaccines. En: Timo Vesikari T, Van Damme P, editores. *Pediatric vaccines and vaccinations.* Switzerland: Springer; 2017. p. 185-94.
19. Korkmaz HA, Aydin A, Unal B. Comparison of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines and whole-cell pertussis-tetanus-diphtheria vaccines in infancy. *Paediatr Int Child Health.* 2014;34:198-202.
20. Patterson J, Kagina BM, Gold M, Hussey GD, Muloia R. Comparison of adverse events following immunization with acellular and whole-cell pertussis vaccines: a systematic review. *Vaccine.* 2018;36:6007-16.
21. Dewan KK, Linz B, DeRocco SE, Harvill ET. Acellular pertussis vaccine components: today and tomorrow. *Vaccines (Basel).* 2020;8:217.
22. Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a non-human primate model. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111:787-92.
23. Cherry JD, Heininger U, Richards DM, Storsaeter J, Gustafsson L, Ljungman M, et al. Antibody response patterns to *Bordetella pertussis* antigens in vaccinated (primed) and unvaccinated (unprimed) young children with pertussis. *Clin Vaccine Immunol.* 2010;17:741-7.
24. Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(9):CD001478.
25. Maman K, Zöllner Y, Greco D, Duru G, Sendyona S, Remy V. The value of childhood combination vaccines: from beliefs to evidence. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11:2132-41.
26. Marshall GS, Happe LE, Lunacsek OE, Szymanski MD, Woods CR, Zahn M, et al. Use of combination vaccines is associated with improved coverage rates. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:496-500.
27. Kalies H, Grote V, Verstraeten T, Hessel L, Schmitt HJ, von Kries R. The use of combination vaccines has improved timeliness of vaccination in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:507-12.
28. Koslap-Petraco MB, Judelsohn RG. Societal impact of combination vaccines: experiences of physicians, nurses, and parents. *J Pediatr Health Care.* 2008;22:300-9.
29. Desai S, Schanzer DL, Silva A, Rotondo J, Squires SG. Trends in Canadian infant pertussis hospitalizations in the pre- and post-acellular vaccine era, 1981-2016. *Vaccine.* 2018;36:7568-73.
30. Domenech de Cellès M, Riolo MA, Magpantay FM, Rohani P, King AA. Epidemiological evidence for herd immunity induced by acellular pertussis vaccines. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111:E716-E717.
31. Domenech de Cellès M, Magpantay FM, King AA, Rohani P. The impact of past vaccination coverage and immunity on pertussis resurgence. *Sci Transl Med.* 2018;10:eaaj1748.
32. Olivera I, Grau C, Dibarboure H, Torres JP, Mieres G, Lazarov L, et al. Valuing the cost of improving Chilean primary vaccination: a cost minimization analysis of a hexavalent vaccine. *BMC Health Serv Res.* 2020;20:295.
33. World Health Organization. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE). Agenda setting process and topics. Geneva: WHO. Disponible en: <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/agenda-setting-process-and-topics>
34. Chévez AE. Overview of pertussis in Latin America. Session III – Pertussis epidemiology and impact of control strategies in Latin America and globally. Buenos Aires: Latin America Regional Pertussis Workshop Presentations; 2019.
35. Pan American Health Organization. Twenty-Fifth Meeting of the Technical Advisory Group (TAG) on Vaccine-preventable Diseases. Cartagena: PAHO; 2019. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/25-tag-final-report-2019>
36. Sabin Vaccine Institute. Latin American Pertussis Workshop Meeting Report. Washington: Sabin Vaccine Institute; 2019. Disponible en: <https://www.sabin.org/updates/resources/latin-american-pertussis-workshop-meeting-report>
37. Forsyth KD, Tan T, von König CW, Heininger U, Chitkara AJ, Plotkin S. Recommendations to control pertussis prioritized relative to economies: a global pertussis initiative update. *Vaccine.* 2018;36:7270-5.
38. Galles NC, Liu PY, Updike RL, Fullman N, Nguyen N, Rolfe S, et al. Measuring routine childhood vaccination coverage in 204 countries and territories, 1980–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2020, Release 1. *Lancet* 2021;398:503-521.
39. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation. Original AGREE Instrument. Disponible en: <https://www.agreetrust.org/resource-centre/the-original-agree-instrument>
40. Secretaría de Salud. Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos Dr. Manuel Martínez Báez. Lineamientos para la Vigilancia por Laboratorio de la Tosferina y el Síndrome Coqueluchoide. Ciudad de México; 2017. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/487572/LVL_Tosf_4T.pdf
41. Ojeda González PC. Comparación del comportamiento epidemiológico de tos ferina en menores de cinco años, de 1990-1997, 1999-2006 y 2008-2015 en México. [Tesis]. Cuernavaca (Morelos): Instituto Nacional de Salud Pública, Escuela de Salud Pública de México; 2017.
42. O’Ryan M, Calvo AE, Espinoza M, Vega N, Lagomarcino AJ, Castillo HL, et al. Parent reported outcomes to measure satisfaction, acceptability, and daily life impact after vaccination with whole-cell and acellular pertussis vaccine in Chile. *Vaccine.* 2020;38:6704-13.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Immunization schedules. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/index.html>
44. European Centre for Disease Prevention and Control. Pertussis: Recommended vaccinations. Disponible en: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=3&SelectedCountryIdByDisease=-1>
45. Aquino-Andrade A, Martínez-Leyva G, Mérida-Vieyra J, Saltigeral P, Lara A, Domínguez W, et al. Real-time polymerase chain reaction-based detection of *Bordetella pertussis* in Mexican infants and their contacts: a 3-year multicenter study. *J Pediatr.* 2017;188:217-23.