

Opinión del Panel de Expertos del CAVEI en torno a la incorporación de vacuna dTpa en embarazadas

El pasado 15 de Abril, el Departamento de Vacunas e Inmunizaciones solicitó al Panel de Expertos del CAVEI emitir un pronunciamiento sobre el uso de vacuna dTpa en el tercer trimestre de gestación, con el propósito de disminuir morbilidad grave y mortalidad asociada a infección por *Bordetella pertussis* en el lactante menor. Para responder a este requerimiento, el Panel realizó una búsqueda dirigida de antecedentes en torno a la seguridad y efectividad de la estrategia en cuestión, y de los posibles efectos sobre la respuesta inmune a los antígenos de pertussis administrados durante la serie primaria, en los hijos de mujeres vacunadas con dTpa durante el embarazo. La información fue examinada desde la perspectiva de su aplicabilidad local, a la luz de los datos relativos al sistema de vigilancia y al comportamiento de la tos convulsiva en el país en los últimos 5 años aportados por el Departamento de Epidemiología.

En lo medular, el Panel concluyó que la inmunización con dTpa durante el tercer trimestre de gestación ha comenzado a perfilarse como una medida segura y efectiva para prevenir mortalidad y morbilidad grave causada por *Bordetella pertussis* en lactantes menores de tres meses, con prometedoras ventajas operativas y económicas respecto a la estrategia “capullo”. Por otra parte, la mayoría de los miembros estimó que la experiencia en el uso programático de vacuna dTpa en embarazadas de momento es insuficiente para sostener una recomendación de avanzar hacia su implementación en nuestro país, más aun teniendo en cuenta que el nivel de participación real de *Bordetella pertussis* en el síndrome de tos convulsiva en lactantes chilenos permanece escasamente documentado.

En consecuencia, junto con recalcar el valor potencial de la estrategia que motivó esta consulta, en lo inmediato, por voto de mayoría el Panel resolvió recomendar lo siguiente:

- 1) Mantenerse atento a las experiencias reportadas en países que han implementado o están en vías de implementar programas de vacunación con dTpa en embarazadas.
- 2) Perfeccionar el sistema de vigilancia de tos convulsiva, incorporando técnicas de laboratorio debidamente validadas para el diagnóstico etiológico de *Bordetella pertussis*., tales como RCP. Entendiendo que la implementación de estas técnicas a través de toda la red de vigilancia supone un proceso gradual, el Panel recomienda adoptar medidas urgentes para asegurar la investigación etiológica de todos los casos graves y muertes por síndromes clínicos consistentes con tos convulsiva en niños menores de 6 meses.

- 3) Disponer una revisión protocolizada de la documentación clínica y de laboratorio de los casos fatales de tos convulsiva notificados durante el brote 2010-2013, dirigida a re-examinar el nivel de certeza del diagnóstico etiológico.

Finalmente, el Panel de Expertos del CAVEI aclara que este pronunciamiento es atinente al contexto epidemiológico actual de la tos convulsiva, según lo reportado por el sistema oficial de vigilancia del Ministerio de Salud. Esto es, el retorno de la enfermedad al canal endémico de seguridad en todas las regiones del país, desde fines del año 2013 hasta la fecha. El Panel quedará atento a la aparición de nueva evidencia que avale el uso de vacuna dTpa en embarazadas, y abierto a revisar el presente pronunciamiento en función de ello, y también si la vigilancia acusara señales de resurgimiento de actividad epidémica de la enfermedad.

A continuación se resumen las consideraciones planteadas por los miembros de Panel en torno a los asuntos señalados al inicio de este documento, seguido de un listado de las referencias revisadas.

1. En lo que respecta a experiencia de uso programático, el Comité Asesor en Vacunas e Inmunizaciones de los Estados Unidos (ACIP) promulgó una indicación de inmunización con dTpa durante el tercer trimestre de gestación el año 2011 y, junto con ello, se pronunció a favor de esta medida por sobre las estrategias de vacunación del entorno inmediato del recién nacido promulgadas con anterioridad. El CAVEI no tuvo acceso a publicaciones oficiales o académicas que den cuenta de la efectividad de una u otra recomendación, sobre la ocurrencia de tos convulsiva en lactantes norteamericanos.

En los últimos 3 años, varios otros países/regiones han implementado o anunciado intención de implementar la vacuna dTpa en embarazadas, incluyendo Inglaterra y Gales, Nueva Zelanda, Bélgica, Australia, Portugal, Argentina y Costa Rica (2012-2013); Irlanda y algunas regiones de España (2014); Israel y Uruguay (2015). En concreto, la única evidencia de efectividad disponible por ahora proviene de la experiencia de Inglaterra. Dos estudios recientes, uno publicado a fines de 2014 y otro a comienzos de este año, utilizando distintas metodologías, reportaron una reducción cercana a 90% en la ocurrencia de tos convulsiva causada por *Bordetella pertussis* en lactantes menores de 3 meses nacidos de mujeres vacunadas con dTpa entre las semanas 28 y 38 de gestación (1, 2). El programa fue implementado con

carácter transitorio el año 2012 y luego de las primera evaluaciones se resolvió extenderlo por 5 años más (3).

Reconociendo que los primeros resultados de la intervención en Inglaterra parecen altamente promisorios, a juicio del Panel existen razones que aconsejan esperar señales similares provenientes de otros escenarios antes de adoptar medidas encaminadas a la implementación de vacuna dTpa en embarazadas en Chile, al menos en el contexto de endemidad actual. Fundamentalmente, el argumento epidemiológico utilizado para instalar la intervención, al igual que los eventos utilizados en los análisis primarios de impacto y efectividad, son casos de infección por *Bordetella pertussis* confirmados por PCR o cultivo, es decir, estrictamente alineados con el efecto específico esperable de la vacuna. En contraste, sólo en una mínima proporción de los casos de tos convulsiva reportadas en lactantes chilenos existe prueba fehaciente de infección por *Bordetella pertussis*.

2. Con respecto a seguridad, las vacunas existentes que se podrían utilizar en la embarazada contienen toxoide tetánico y diftérico, los que cuentan con demostrada seguridad en el embarazo. Los resultados de la aplicación de vacuna dTpa en embarazadas en Estados Unidos y en el Reino Unido reafirman la seguridad de estas vacunas (4, 5).
3. En teoría, cualquier vacuna administrada durante el tercer trimestre de gestación conlleva la posibilidad de que los anticuerpos maternos interfieran en la respuesta inmune a la vacunación subsecuentemente administrada al lactante, o que la exposición al antígeno durante la vida intra-uterina induzca tolerancia inmunológica, resultando en desplazamiento de la enfermedad hacia edades posteriores. Al respecto, un estudio recientemente publicado reportó títulos más altos de anticuerpos contra antígenos de pertussis en hijos de madres vacunadas, desde el momento del nacimiento y hasta después de la primera vacunación, pero comparativamente más bajos que los observados en el grupo control, al término de la serie primaria. Sin embargo, la respuesta a la dosis de refuerzo fue similar en ambos grupos (6). Otros estudios muestran que el uso de vacuna dTpa aumenta la transferencia de anticuerpos hacia el recién nacido sin inhibir su respuesta a la vacunación (7,8). Por otro lado, en el estudio ya citado de efectividad en el Reino Unido (1), no se encontró un aumento de casos en la población mayor de 6 meses, que pudiera verse afectada por esta disminución de anticuerpos. En consecuencia, es probable que de existir alguna interferencia, ésta no tenga significancia clínica.
4. Es indiscutible que el sistema de vigilancia de tos convulsiva implementado en Chile sirvió adecuadamente al propósito de demostrar el impacto del PAI sobre la morbilidad y la mortalidad por coqueluche, y que en los últimos 20 años ha

demostrado poseer la sensibilidad necesaria para detectar la ocurrencia de brotes epidémicos de la enfermedad, conforme a lo que se espera en poblaciones con alta cobertura de vacunación. Sin perjuicio de lo anterior, es igualmente innegable que la falta de confirmación etiológica en la mayoría de los casos reportados en la actualidad constituye una debilidad mayor que incide en la capacidad de evaluar la pertinencia de emprender nuevas estrategias de control específicas para *Bordetella pertussis*. La importancia de perfeccionar la especificidad del sistema quedó de manifiesto, en forma recurrente, a lo largo de la presente discusión.

Panel de Expertos CAVEI
Santiago, 24 de Septiembre 2015

Referencias

1. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis* 2015;60(3):333-7.
2. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet*.384(9953):1521-8.
3. JCVI. Minute of the meeting on 4 June 2014. Joint Committee on Vaccination and Immunization UK, 2014.
4. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study2014.
5. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, et al. Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA*. 2014;312(18):1897-904.
6. Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, Johnson DR, Greenberg DP, Kirkland KB, et al. Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Ped Infect Dis J*. 2013;32(11):1257-60.
7. Englund JA, Anderson E, Reed G. et al. The effect of maternal antibody on the serological response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole-cell pertussis vaccines. *Pediatrics* 1995; suppl 580-4
8. Van Rie A, Wendelboe AM, Englund, JA. Role of Maternal Pertussis Antibodies in Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24: S62–S65)