

RECOMENDACIÓN DEL CAVEI FRENTE AL PROBLEMA DE COQUELUCHE.

Mayo 2012.

Ante el aumento de la prevalencia nacional de coqueluche a partir de 2010, que ha provocado una mayor morbilidad y mortalidad sobre las cifras esperadas, el MINSAL ha planteado complementar las medidas actuales con nuevas estrategias. En estas condiciones ha requerido la opinión del Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización (CAVEI), quien junto con analizar el problema en un Subcomité designado especialmente, solicitó el concurso de la Dra. Katia Abarca, reconocida especialista en el tema, quien desarrolló la mayor parte del presente informe, el que fue consensuado al interior del CAVEI

Con esta base el CAVEI presenta las siguientes seis recomendaciones:

- 1. Mantener y reforzar la vacunación y vigilancia rutinarias de coqueluche en todo el país, como medida básica e ineludible.** Consideramos adecuado el nuevo esquema de vacunación antipertussis que implica cambio de la fórmula DPT a la dpaT (difteria reducida, pertussis acelular y reducido), suprimiendo la vacuna DPT a los 4 años y agregando una dosis de dpaT al 1° año básico junto a la vacuna trivérica (antisarampión, rubéola y parotiditis). Para la vigilancia se recomienda mejorar el diagnóstico de laboratorio implementando PCR en varios laboratorios de referencia del país.
- 2. Vacunar a embarazadas.** Las embarazadas que habiten en las zonas con mayor incidencia de tos convulsiva, deberían recibir una dosis de dpaT después de las 20 semanas de embarazo. Si bien no hay evidencia científica de su eficacia, los Comités Técnicos Internacionales más relevantes lo consideran una medida apropiada y factible en períodos de epidemias. La evidencia disponible revisada por este Comité avala el probable efecto benéfico y ausencia de riesgo de esta medida.
- 3. Estrategia Capullo.** Implementar la vacunación del entorno familiar de los recién nacidos de las mismas zonas, acción que ya se puso en marcha en Chile con la Circular N° 8 del MINSAL de fecha 27 Febrero 2012, sobre “Estrategia de vacunación 2012 para control de brote de Coqueluche en las Regiones Metropolitana, Valparaíso ...”.

4. Mantener las medidas 2 y 3 mientras persistan tasas elevadas de incidencia y muertes por coqueluche sobre lo esperado.

5. Reforzamiento de la vigilancia de coqueluche. En las zonas en que se implementen estas medidas debería evaluarse su impacto. Se enfatiza la conveniencia de implementar un estudio caso control que permita evaluar la eficacia de estas medidas con mediciones de laboratorio más allá de la simple evaluación epidemiológica, pues un resultado favorable puede coincidir con variaciones naturales de la forma de presentación del coqueluche

6. Vacunación de adolescentes. Implementar la vacunación de adolescentes en un futuro próximo, como una estrategia permanente para disminuir la reaparición de nuevos brotes asociados a período hiperendémicos. Esta medida está en los planes actuales del Depto de Inmunizaciones del MINSAL

El Comité espera que estas recomendaciones puedan implementarse a nivel nacional y la fundamentación de esta estrategia se detalla en las páginas siguientes

Dr. Jorge Jiménez de la Jara
Presidente
VAVEI

ESTRATEGIAS PARA EL CONTROL DEL COQUELUCHE. REVISION DE LA LITERATURA

El presente documento resume las principales estrategias planteadas para el control del coqueluche o pertussis, sus aportes y limitaciones, obtenidas de una revisión actualizada de la literatura. La revisión se ha focalizado en las estrategias dirigidas a otorgar protección a la población más vulnerable a contraer la enfermedad y desarrollar cuadros graves e incluso letales, como son los recién nacidos y lactantes menores de seis meses.

Las estrategias revisadas son las siguientes:

1. Mantenimiento de la política estándar de vacunación del lactante y escolar
2. Vacunación adelantada del lactante:
 - a. En período de recién nacido
 - b. A las 6 semanas de vida
3. Vacunación de la embarazada
4. Estrategia “Capullo”: vacunación del entorno del recién nacido
5. Vacunación del personal de salud en contacto con recién nacidos y lactantes pequeños
6. Vacunación del adolescente
7. Vacunación del adulto

Revisión de las estrategias:

1. **Mantenimiento y optimización de la política estándar de vacunación del lactante y escolar**

Como es bien sabido, se requieren varias dosis repetidas de vacuna pertussis en el lactante para lograr una adecuada protección contra la infección. La efectividad de las cuatro primeras dosis de vacuna en lactantes estimada en un estudio de caso control fue de 46%, 79.6%, 91.7% y 96.4%, respectivamente (Bisgard et al, 2005). El hombre el único hospedero de la *B pertussis*. La enfermedad natural deja inmunidad por hasta 20 años (Plotkin). Según el MINSAL, la cobertura actual para la 3ª dosis de vacuna pentavalente en Chile es sobre 90%. Parece lógico pensar que la mantención de la vacunación exclusiva en la infancia no tendrá ningún impacto en cambiar la situación epidemiológica actual de la enfermedad. Un estudio de simulación matemática demuestra que esto es así y aún más, que la vacunación exclusiva del lactante sin otras estrategias agregadas llevará a un progresivo aumento en las tasas de coqueluche en los próximos años

(Coudeville, 2008). Esta política logra una buena protección de la población de niños a partir de los 6 meses de edad pero, debido a la limitada duración de la inmunidad otorgada por la vacuna (5-7 años), se mantienen o aumentan los casos en adolescentes y adultos, quienes son fuente de infección para recién nacidos y lactantes menores.

2. Vacunación adelantada del lactante

a. En período de recién nacido

Debido a que la inmunización del lactante habitualmente se inicia a los dos meses de edad y que se requieren aproximadamente 3 dosis para lograr una adecuada protección contra la infección, se ha planteado la posibilidad de adelantar la vacunación al período de recién nacido.

Programáticamente es factible implementar esta estrategia con elevada cobertura en la mayoría de los países, debido a la alta tasa de partos hospitalarios y la existencia de programas de vacunación establecidos de los recién nacidos en la maternidad (BCG y hepatitis B).

Un antiguo estudio realizado en la década del 40 con vacuna de células completa mostró que la vacuna era bien tolerada y segura en neonatos, pero sugirió que generaría inmunotolerancia (Di Sant Agnese, 1949). Estudios realizados en la década de los 70 apoyan esta observación, mostrando menores títulos de anticuerpos para diversos antígenos administrados rutinariamente los meses siguientes (pertussis, Hib, difteria, neumococo) en lactantes que recibieron una dosis inicial de DTPw en el período de recién nacido (Provenzano 1965). Otro estudio similar que determinó los niveles de anticuerpos a los 4, 6 y 9 meses de edad mostró títulos significativamente mayores contra uno de los antígenos pertussis, no observándose diferencia en otros antígenos al comparar niños con y sin la dosis extra administrada en el período de recién nacido (Barraff et al, 1985).

Un estudio efectuado en un modelo murino, con vacuna DTPw y DTPa en ratones recién nacidos y lactantes mostró un fenómeno similar a lo observado en niños: los animales vacunados con DTPw al nacer no mostraron buenas respuestas inmunes a los antígenos pertussis e incluso mostraron cierta interferencia con dosis subsecuentes, aunque en forma transitoria. Por el contrario, la vacuna DTPa administrada en ratones neonatos mostró una sólida respuesta inmune anti pertussis, tanto de anticuerpos como celular. A pesar de los hallazgos que sugieren interferencia en especial con la vacuna DTPw, se observó protección con ambas vacunas administradas tanto a los ratones recién nacidos como a los ratones lactantes (Roudit et al, 2002). Los autores concluyen que sus

resultados sugieren que es posible comenzar precozmente la vacunación anti pertussis, de forma de reducir la ventana de vulnerabilidad y que la vacuna más recomendada sería la DTPa. Experiencias más recientes, con vacuna pertussis acelular han mostrado resultados contradictorios. Un estudio realizado en Italia con vacuna DTPa al recién nacido seguido de las dosis habituales en ese país a los 3, 5 y 11 meses mostró respuesta de anticuerpos más precoces que las observadas con el esquema habitual con mayores títulos a los 2 y 3 meses pero menores a los 7 meses en el grupo vacunado al nacer comparado con el grupo que recibió el esquema habitual (Belloni et al, 2003). Dos estudios administraron una dosis en el período de recién nacido seguido de las dosis habituales en esos países a los 2, 4 y 6 meses. Uno de ellos, efectuado en Alemania, mostró mayores títulos de anticuerpos a los 3 meses de edad en niños que recibieron una dosis en el período de recién nacido comparados con los que recibieron el esquema habitual, aunque los niveles fueron similares a los 7 meses de vida. El grupo vacunado al nacer presentó menores títulos de anticuerpos contra Hib (Knuf et al, 2008). El otro, realizado en EEUU, mostró un menor título de anticuerpos contra varios antígenos (difteria, serotipo 14 de neumococo y 3 de 4 antígenos de pertussis) entre los 6 y 18 meses de edad (Halasa et al, 2008). Este estudio no determinó los niveles de anticuerpos antes de los 6 meses de edad, por lo que no se permitió determinar si los niveles fueron más elevados o no en etapas precoces. Finalmente, en un estudio australiano más reciente se evaluó el efecto de la administración de una o dos dosis de vacuna Pa monovalente en el primer mes de vida seguida de la vacunación combinada habitual a los 2, 4 y 6 meses. A los dos meses de vida se observaron títulos de anticuerpos significativamente mayores en niños que recibieron dos dosis extras de vacuna Pa, y títulos intermedios en los que recibieron una dosis comparados con los de los niños que sólo recibieron el esquema de vacunación habitual. No se observó ninguna reducción en la respuesta inmune a las siguientes dosis de pertussis, aunque sí una tendencia a menores títulos de anticuerpos anti HBV y Hib a los 8 meses de edad a mayor número de dosis de Pa recibidas (Wood et al, 2010). Este último sería el estudio más promisorio, pues no se observó una interferencia inmunológica en la respuesta a antígenos pertussis; sin embargo, la discreta interferencia observada con otros antígenos hace que se requiera de más estudios que determinen su real impacto. Si bien los estudios mencionados han sido variables en cuanto a sus resultados en inmunogenicidad, ninguno ha mostrado efectos adversos relevantes en la vacunación del recién nacido.

Estos resultados contradictorios explican el que la vacunación adelantada al período de recién nacido no sea una estrategia recomendada actualmente. Además, un estudio farmacoeconómico,

que se analizará con más detalle más adelante, mostró que esta estrategia no sería costo efectiva (Westra et al, 2010).

b. Inicio de la vacunación a las 6 semanas de edad

Considerando que la información disponible no permite recomendar la vacunación desde el período de recién nacido, surge la opción de iniciar la inmunización del niño con 2 semanas de adelanto en relación al esquema usado en la mayoría de los países.

Dos estudios de modelamiento matemático estimaron que adelantar la vacunación a las 6 semanas de vida reduciría en 15% los casos y en 6% las muertes por pertussis (Shinall et al, 2008), y en 8% los casos y en 9% las hospitalizaciones por pertussis (Foxwell et al; 2011) en el lactante.

3. Vacunación de la embarazada

Esta estrategia pretende otorgar protección directa al recién nacido a través de los anticuerpos maternos (inmunoglobulinas G 1-4) traspasados vía transplacentaria y eventualmente de IgA secretoria aportada a través de la lactancia materna. Además se sumaría una protección indirecta, al reducir el riesgo de enfermar de la madre y de esa forma evitar la transmisión al hijo.

Varios estudios, incluyendo uno chileno, han mostrado que la principal fuente de infección de lactantes pequeños es la madre, seguida de otros familiares en contacto cercano como el padre, abuelos, hermanos, tíos, etc (Halperin et al, 1999; Bisgard et al 2004; Wendelboe et al, 2007; Perret et al, 2011). El momento ideal para la vacunación de la embarazada sería el tercer trimestre, tanto por el mayor paso de anticuerpos al feto en este período como por razones de seguridad.

Respecto a la seguridad de esta vacunación, no existen estudios clínicos en mujeres embarazadas con vacuna dTpa, por lo que la información disponible de seguridad de esta vacuna incluye los reportes de los laboratorios fabricantes y algunas experiencias de vacunación de personal de salud donde se han incluido embarazadas. Los efectos adversos observados han sido similares a las mujeres no embarazadas y no se han reportado efectos deletéreos en el embarazo o parto que puedan ser atribuidos a la vacuna (Murphy et al, 2008). La vacunación con vacuna DTPw en el embarazo cuenta con información publicada en la década de los 40, en varios estudios que se encuentran resumidos en Mooi et al, 2007. En ellos no se observaron efectos deletéreos en los recién nacidos, mientras que en las madres se reportaron los eventos adversos habituales para esta vacuna (síntomas locales, fiebre en pocos casos), no se observaron efectos negativos en el embarazo ni parto (Mooi et al, 2007).

Respecto a la inmunogenicidad, los mencionados estudios de la década del 40, administraron vacuna DTPw a 16-170 mujeres en 3-6 dosis en el tercer trimestre del embarazo, observándose títulos de anticuerpos mayores en los hijos de las mujeres vacunadas que en las no vacunadas. Uno de estos estudios evaluó protección: en los hijos de las mujeres vacunadas ocurrieron 8 exposiciones y ninguna enfermedad, mientras que en el grupo de las no vacunadas ocurrieron 6 exposiciones y 3 casos de pertussis en el niño (Mooi et al, 2007).

Un estudio más reciente comparó las respuestas inmunes en hijos de 52 madres vacunadas con dTpa en el embarazo comparados con 52 hijos de madres no vacunadas. Los títulos de anticuerpos séricos anti pertussis, difteria y tétanos en hijos de madres vacunadas fueron significativamente más elevados que en hijos de mujeres no vacunadas, apoyando la idea que esta estrategia podría efectivamente otorgar protección al recién nacido (Gall et al, 2007). La duración de estos anticuerpos es sin embargo de corta duración, ella se ha calculado en alrededor de 6 semanas, observándose una pérdida completa entre los 2 y 6 meses de edad del niño (Edwards, 2003).

Si bien no se ha demostrado un efecto protector en el niño, se ha identificado la presencia de anticuerpos maternos en el calostro incluyendo la presencia de IgA secretoria (Helmy et al, 1992). Se ha observado que los anticuerpos en la leche materna no interfieren con la respuesta del lactante a las vacunas (Murphy et al, 2008).

El principal problema observado al vacunar embarazadas es la interferencia de los anticuerpos maternos en la respuesta del niño a los distintos antígenos pertussis; esta interferencia es más intensa con lactantes vacunados con vacuna DTPw que con DTPa (Di Sant'Agnesse et al; 1949; Baraff et al; 1984; Mooi et al, 2007). Sin embargo, un estudio con vacuna DTPa no encontró tal interferencia (Englund et al, 1995). Por otro lado, se ha observado que existe respuesta inmune celular en lactantes que presentan baja producción de anticuerpos anti pertussis en presencia de concentraciones inhibitorias de anticuerpos maternos, vacunados ya sea con vacuna DTPw o DTPa, lo que sugiere que podrían igualmente estar protegidos (Zepp et al, 1996).

Otra limitación de esta estrategia es la corta duración de los anticuerpos maternos, lo que haría necesario vacunar a las mujeres en cada embarazo (frecuentemente cada 2 años), sin conocerse el efecto de dosis repetidas de la vacuna en un corto número de años. También son limitaciones el no conocerse el nivel de anticuerpos protector, la escasa información existente con madres

vacunadas con dTpa, la ausencia de estudios randomizados controlados y el rechazo de muchas mujeres a ser vacunadas durante el embarazo (Mc Intyre and Wood, 2008).

Por otro lado, existe una serie de ventajas de la vacunación en el embarazo: la demostración que una sola dosis de vacuna acelular es altamente inmunogénica en adultos, que sería una estrategia segura y accesible de realizar en los controles prenatales, y sobre todo, que otorgaría protección al niño desde su nacimiento y que la protección sería tanto directa como indirecta (Mc Intyre and Wood, 2008).

Recogiendo la información en la medida que se ha ido produciendo, el Comité Consultivo de Inmunizaciones de EEUU (ACIP) indicó en el año 2008 que no existía contraindicación a la vacunación de la embarazada, pero que, considerando la escasa información de seguridad y eficacia de la estrategia, recomendaba la vacunación pre-concepcional y en el post parto (Murphy et al, 2008). *Más recientemente, el ACIP (Junio 22, 2011) ha recomendado la vacunación con dTpa en el tercer trimestre de su embarazo en mujeres que no hayan recibido esta vacuna previamente, privilegiando esta estrategia más que la capullo (CDC, 2011).* En la XIX Reunión del TAG (Technical Advisor Group) on Vaccine Preventable Diseases of PAHO, sostenida en B Aires en Junio 2011, se incluye la siguiente recomendación: “For the optimal protection of the new born children, TAG recommends immunizing pregnant woman in epidemic situations”

Actualmente se encuentran en curso al menos un par de estudios con vacunación de la embarazada, que examinan la seguridad e inmunogenicidad en las mujeres, la seguridad en los recién nacidos, y el efecto protector y en la respuesta inmune del lactante. Se espera que ellos puedan completar la información necesaria para una recomendación más difundida de esta estrategia.

4. Estrategia “Capullo”: vacunación del entorno del recién nacido

Como se ha mencionado, varios estudios, incluyendo algunos realizados en Chile demuestran que *la principal fuente de infección para lactantes pequeños son los padres, principalmente las madres, además de hermanos y otras personas de su entorno familiar* (Halperin et al, 1999; Bisgard et al 2004; Wendelboe et al, 2007; Perret et al, 2011). Es por ello que se ha planteado la vacunación de las personas que viven en contacto cercano con el recién nacido con el fin de reforzar su inmunidad previniendo que adquieran la infección y la transmitan a esta población altamente susceptible. Esta estrategia se conoce como estrategia capullo o “cocconing” y contempla la

vacunación de la madre durante el post parto y de los familiares en contacto cercano con el recién nacido. Ha sido recomendada por el ACIP desde el año 2006 (Kretsinger et al, 2008). Inicialmente el ACIP recomendó un período mínimo de dos años desde una vacunación previa con vacuna dT; en el año 2009 se eliminó este intervalo mínimo (CDC 2009).

Un modelamiento matemático estimó la reducción en la incidencia de pertussis de 9-17% en adultos y de 70% en los menores de 3 meses mediante esta estrategia. También indicó que la estrategia capullo sería más efectiva que la vacunación rutinaria del adulto en el control de pertussis (van Rie et al, 2004). La Global Pertussis Initiative hace notar que estas cifras requieren que la estrategia esté muy bien implementada, pero apoyan su uso (Forsythe et al, 2007).

Si bien la simulación matemática sugiere una fuerte reducción de la infección en los lactantes utilizando esta estrategia, y que ella ha sido recomendada por diversos grupos de expertos, existe escasa evidencia publicada a la fecha que apoye tal alto impacto.

Dos estudios de cinética de anticuerpos se diseñaron para evaluar si el ascenso de los títulos de anticuerpos en la madre era suficientemente rápido para lograr una efectiva protección indirecta del recién nacido que pudiera apoyar la estrategia capullo (Halperin et al; 2011). Uno de ellos, realizado en mujeres en edad fértil mostró bajos títulos basales de anticuerpos anti pertussis y un rápido ascenso de las IgG e IgA, a partir de los 5-7 días de la vacunación, con un nivel máximo a los 14 días. La misma publicación reporta un estudio randomizado y controlado con puérperas no vacunadas, muestra que las mujeres vacunadas con dTpa en el post parto presentan similar cinética de los anticuerpos séricos al estudio anterior y la aparición de anticuerpos detectables en la leche materna a partir del día 7 con un nivel máximo entre los 7 y 10 días. Los autores concluyen que, si bien se confirma una respuesta anamnésica, ésta no parece lo suficientemente rápida para otorgar una protección inmediata a la madre, quien eventualmente podría infectarse y transmitir la infección a su hijo durante sus primeras dos semanas de vida.

Sin embargo, debe recordarse que el correlato protector de los títulos de anticuerpos contra los diferentes antígenos de pertussis no ha sido aún determinado y que probablemente la inmunidad celular juegue un rol importante y eventualmente sea más precoz, lo que es muy difícil de medir.

Un modelamiento matemático que exploró diferentes estrategias mostró que una dosis de refuerzo de dTpa en los adolescentes (con una cobertura del 75%) sumada a la estrategia capullo (con una

cobertura del 65% de los contactos cercanos del recién nacido) podría reducir significativamente los casos de pertussis en los lactantes menores (Coudeville et al, 2007).

Un ejemplo de implementación exitosa de la estrategia capullo lo constituye un hospital de EEUU que atiende principalmente población hispana, población con elevadas tasas de pertussis, que ha sido reportado en dos publicaciones (Healy et al, 2007; Healy et al, 2011). La experiencia muestra que es posible lograr altas coberturas de vacunación, pero ello requiere entrenamiento del personal de salud, educación de las puérperas y sus familias en un programa iniciado en el control prenatal, facilitar la indicación mediante recetas pre-hechas, implementación de una sala de amplio y fácil acceso a los familiares especialmente destinada para su vacunación (denominada en este caso Centro de Vacuna Familiar Capullo), una evaluación periódica de la marcha del programa, entre otras medidas, además de una significativa inversión financiera y de recursos humanos. En una primera etapa en dicho hospital se implementó la vacunación de las puérperas, logrando la vacunación del 75% de ellas. En una segunda etapa, se expandió el programa incluyéndose a los contactos cercanos del recién nacido. Fueron identificados entre 1 y 11 contactos elegibles por niño nacido (mediana de 3) y se logró la vacunación del 86% de las madres y de una mediana de 2 contactos por niño, de los cuales la gran mayoría anticipaban un contacto diario con el bebé. El 91% de los contactos vacunados lo hizo antes del alta y el 8% dentro de la semana posterior.

Sin embargo, un análisis del impacto de la experiencia de vacunación de la puérpera en la tasa de pertussis en los lactantes menores de 6 meses mostró resultados poco satisfactorios. El estudio fue realizado en cuatro hospitales pediátricos de la ciudad de Houston que atienden predominantemente población hispana (uno de estos hospitales corresponde al mencionado en las dos publicaciones resumidas en el párrafo anterior), en los que se implementó la vacunación de la puérpera, y comparó los 7 años previos con los 18 meses posteriores al inicio de la vacunación de la puérpera. No se observó diferencias en las tasas de pertussis, hospitalizaciones ni mortalidad en lactantes por esta infección al comparar los dos períodos. Los autores concluyen que la estrategia aislada de vacunar las madres en el período post parto no constituye por sí sola una herramienta eficaz en la protección del recién nacido y lactante pequeño y que deben hacerse los esfuerzos necesarios para vacunar a todos los contactos domiciliarios o que tienen una cercanía importante con los lactantes pequeños (Castagnini et al, 2012).

Esta falta de impacto de la vacunación materna probablemente radica en varios factores: a) que la vacunación es muy tardía para lograr una óptima protección al bebé, pues tal como lo indicara el estudio de Halperin et al, 2011, los anticuerpos requieren de un par de semanas para llegar a un nivel óptimo que proteja a la madre de adquirir la coqueluche y transmitirla al hijo en ese período, b) si bien la madre es una de las fuentes de transmisión de pertussis más frecuente para el niño pequeño, existen también otras personas en su entorno (dentro y fuera del hogar) que también lo pueden contagiar y c) la no vacunación del total de las madres. En el comentario editorial a la publicación de Castagnini se sugiere que los resultados obtenidos en contra de la eficacia de la estrategia capullo, sean interpretados con cautela, debido a algunas limitaciones y características del estudio que podrían haber sub valorado el impacto de la medida (Libster and Edwards, 2012).

A la fecha se han publicado algunos estudios de costo efectividad de la estrategia capullo. En Holanda, se calculó la costo efectividad de tres estrategias adicionadas al plan rutinario de inmunizaciones de los lactantes: la estrategia capullo, la vacunación de la embarazada y la vacunación del recién nacido. A pesar de ser la más cara de implementar, la estrategia capullo demostró ser costo efectiva e incluso costo ahorrativa, con el mayor número QALYS ganados (principalmente en adultos). Resultados similares mostró la vacunación de la embarazada. La medida de mayor impacto preventivo y costo efectiva sería la vacunación de ambos padres durante el embarazo. La vacunación del recién nacido no resultó ser una estrategia costo efectiva, fundamentalmente por la baja efectividad que se asumió tendría esta medida en prevenir enfermedad en el lactante pequeño (Westra et al, 2010).

Otro estudio farmacoeconómico recientemente realizado en Canadá indica que la vacunación de nuevos padres es cara y que se requiere vacunar más de 10.000 personas para evitar una hospitalización, 100.000 para evitar un ingreso a UCI y 1 millón para prevenir una muerte (Skowronski et al, 2011). Debe considerarse que este estudio fue realizado utilizando datos de zonas con baja endemia de pertussis y por tanto pueden no ser extrapolables a zonas con mayor endemia o que estén experimentando brotes.

En resumen, se han identificado varias ventajas y limitaciones de la estrategia capullo. Algunas ventajas son:

- Mejor aceptabilidad de la vacunación en el post parto que durante el embarazo
- Adecuada accesibilidad de miembros de la familia
- Oportunidad de realizar educación

Las principales desventajas o barreras de esta estrategia son:

- La respuesta anamnésica de los anticuerpos séricos y en la leche materna no es lo suficientemente rápida para otorgar una protección precoz al recién nacido (Halperin, 2011)
- Ocurre un retardo en la administración de la vacuna en mujeres con cesárea o complicaciones en el post parto (Munoz y Englund, 2001)
- Dificultad logística de implementar la estrategia, principalmente en familiares del recién nacido, costo elevado, aceptación de la vacuna, necesidad de educar a personal de salud y a las familias (Munoz y Englund, 2001). No se conocen ejemplos de éxito en la implementación de la vacunación de los familiares del niño antes del parto, medida que otorgaría la mayor protección (Healy and Baker; 2012).

5. Vacunación del personal de salud

La estrategia capullo incluye la inmunización del personal de salud en contacto cercano con recién nacidos y lactantes pequeños y ha sido recomendada por el ACIP desde el año 2005 (CDC, 2005).

Asimismo, la OMS, indica que esta medida, destinada a prevenir la transmisión nosocomial a lactantes y a personas inmunocomprometidas puede ser costo–efectiva si se alcanzan coberturas altas y la recomienda especialmente para el personal que se desempeña en maternidades y unidades pediátricas (OMS, 2010).

Sin embargo, la cobertura lograda en esta población no ha sido óptima en EEUU y otros países donde ha sido recomendada. En un estudio se ofreció la vacuna dTpa a personal de pediatría y maternidad, enviando previamente una encuesta para explorar la disposición del personal de salud a vacunarse y los factores que influyen tal disposición. El 70% de los funcionarios que contestó la encuesta declaró estar dispuesto a vacunarse, principalmente motivados en proteger a sus pequeños pacientes; sin embargo, sólo el 15% de los dispuestos a vacunarse efectivamente lo hizo. Los principales motivos para no vacunarse fueron temor a efectos adversos, costo y accesibilidad. Los factores asociados a recibir la vacuna fueron haberse vacunado los años previos contra influenza, creer que la vacuna es segura y efectiva y estar en desacuerdo con que la coqueluche es rara y que la vacuna puede producir enfermedades autoinmunes (Top K et al, 2010).

En una reciente experiencia local se implementó la vacunación gratuita del personal de salud en contacto con recién nacidos y lactantes pequeños en un hospital universitario logrando una adecuada aceptabilidad de la vacuna (cerca al 85%). El estudio además muestra que un porcentaje significativo del personal vacunado presentó síntomas relacionados con la vacunación,

predominando el dolor en el sitio de inyección (cerca de 86%) y la cefalea (43%), reportándose un evento adverso serio posiblemente relacionado a la vacuna (cefalea intensa que requirió hospitalización) (Pavez et al, 2011).

6. Vacunación del adolescente

Varios estudios clínicos han demostrado una excelente inmunogenicidad de la vacuna dTpa como refuerzo en adolescentes vacunados previamente con vacunas de células completas, incluyendo uno realizado en Chile (Pichicheiro et al, 2006 A; Abarca et al, 2002). Lo mismo ha sido reportado en adolescentes vacunados previamente con vacunas acelulares (Zepp 2007) y con cualquier combinación de vacunas celulares o acelulares (Pichichero et al 2006 B).

Si bien estos ensayos han mostrado una reducción de la tasa de anticuerpos al mes 7, un estudio que exploró la duración de la inmunidad a los 3 años post vacunación con dTpa en adolescentes, demostró persistencia tanto de anticuerpos como de inmunidad mediada por células en ellos en este lapso (Edelman et al, 2004).

Si bien la vacunación del adolescente ha sido recomendada por el ACIP desde hace varios años (CDC, 2006), existe escasa información respecto a su impacto en la protección a los lactantes menores. Un estudio del CDC mostró que de los casos de pertussis en lactantes en que una fuente fue identificada, el 56% correspondía a adultos mayores de 20 años y 20% a un adolescente entre 10 y 19 años (Bisgard et al, 2004). Varios países han incorporado la vacunación de los adolescentes, demostrándose que la vacuna es segura y efectiva en reducir las tasas de coqueluche en la población vacunada. Sin embargo, no hay datos que demuestren que esta estrategia efectivamente reduzca la infección en los lactantes. La excepción la constituye un estudio canadiense que mostró una reducción en las tasas de pertussis en lactantes de zonas donde se introdujo la vacunación de los adolescentes (Kandola et al, 2005). La OMS considera que existe evidencia insuficiente respecto al impacto de la vacunación del adolescente para reducir la coqueluche grave en los lactantes menores, como para recomendarla (OMS, 2010).

Un modelo predictivo matemático mostró que la vacunación del adolescente no asociada a la de adultos podría revertir en forma transitoria el actual aumento en las tasas de pertussis, pero llevaría a una resurgencia de la enfermedad en las siguientes décadas (Coudeville et al, 2008).

Se ha recomendado la implementación de esta estrategia en los colegios, por diversas ventajas, entre otras que los adolescentes son de fácil acceso en este lugar, que se ahorra tiempo a los padres y se estimula el compromiso de los profesores con actividades preventivas de salud. Sin embargo, la vacunación en colegios no está exenta de dificultades, como son las inasistencias, problemas de registro, limitación en el espacio de almacenamiento de vacunas y la ocasional amplificación de efectos adversos en grupos de adolescentes vacunados, por motivos psicológicos (Mackroth et al, 2010).

7. Vacunación rutinaria del adulto

La administración de una dosis de vacuna dTpa en los adultos ha sido recomendada por los comités consultivos de inmunizaciones de EEUU desde el año 2006 (Kretsinger et al, 2006) y de Canadá desde el año 2003 (Canada Communicable Report, 2003). A pesar de ello, la cobertura real de esta vacunación es muy baja; en EEUU es de alrededor de 5-6%, incluso en los familiares directos de recién nacidos o lactantes pequeños (CDC, 2010).

Un modelo matemático ya mencionado previamente, que utilizando los datos epidemiológicos de EEUU analizó el impacto de distintas estrategias de vacunación del adulto, mostró que a diferencia de la vacunación exclusiva de los adolescentes, el agregar la estrategia capullo y la vacunación rutinaria de adultos llevaría a un control sostenido de la enfermedad. Este efecto se lograría con la vacunación rutinaria del 40% de los adultos cada 10 años, o del 65% de los adultos en contacto cercano con recién nacidos. El modelo además predijo que la edad óptima para vacunar por una sola vez a los adultos serían los 40 años de edad (Coudeville et al, 2008).

COMENTARIO FINAL

Las estrategias diseñadas para proteger a los lactantes pequeños que aún se enferman y fallecen a causa de la coqueluche pueden ser directas (inmunizar a la madre durante el embarazo o al propio recién nacido) o indirectas (adecuada vacunación primaria y de refuerzo de adolescentes y adultos, principalmente aquellos en contacto cercano con bebés pequeños).

La estrategia capullo probablemente sería la estrategia más efectiva y segura, pero requiere de financiamiento estatal y gran apoyo y esfuerzo programático para una completa implementación. Considerando que la vacunación de la puerpera deja una ventana de 15 días antes de lograr una adecuada protección, es necesaria la efectiva inmunización de todos los potenciales contactos del bebé previo al parto, lo cual es extremadamente difícil de lograr.

La inmunización de la madre durante el embarazo otorgaría una doble protección al niño: una protección directa, aunque transitoria, mediante anticuerpos transplacentarios y teóricamente a través de anticuerpos en la leche materna; y además una protección indirecta, evitando que la madre contraiga la infección y la transmita al niño, protección que, a diferencia de la vacunación de la puérpera, es efectiva a partir del momento mismo del nacimiento. Sin embargo el tema de la interferencia de anticuerpos maternos en la respuesta inmune del niño no ha sido completamente aclarado y además existen limitaciones prácticas para la implementación de la vacunación durante el embarazo.

La información respecto a la vacunación del recién nacido es contradictoria en cuanto a la potencial interferencia con la respuesta a otras vacunas, y su impacto como medida aislada se ha estimado menor. De demostrarse su seguridad y eficacia, ésta podría ser una estrategia relevante para el control de la pertussis.

Es probable que, no habiendo al día de hoy una única estrategia que combine seguridad, eficacia comprobada y facilidad de implementación, lo más adecuado sería implementar la mayor cantidad de estrategias que han demostrado seguridad y no interferencia, esto es agregar a la vacunación rutinaria del lactante y escolar, la vacunación de los adolescentes, la inmunización rutinaria de los adultos cada 10 años o al menos una vez a los 40 años, con especial énfasis en los adolescentes y adultos en contacto cercano con bebés pequeños antes del parto, y la vacunación de la madre ya sea en el tercer trimestre del embarazo o en el post parto.

Es claro que una alta cobertura de las mencionadas estrategias es clave para lograr una inmunidad de rebaño que otorgue una adecuada protección de los lactantes pequeños, cobertura que la experiencia ha demostrado ser extremadamente difícil de lograr.

Referencias:

1. Abarca K, Valdivieso F, Potin M, Ibáñez I, Vial P. Inmunogenicidad y reactogenicidad de una vacuna de difteria, tétanos, pertussis acelular de contenido antigénico reducido (dTpa) en niños de 10 a 11 años de edad y en adultos. *Rev Méd. Chile* 2002; 130 (5): 130: 502-510.
2. Baraff LJ, Leake RD, Burstyn DG, Payne T, Cody CL, Manclark CR, et al. Immunologic response to early and routine DTP immunization in infants. *Pediatrics* 1984;73:37-42.
3. Belloni C, De Silvestri A, Tinelli C, Avanzini MA, Marconi M, Strano F, Rondini G, Chirico G. Immunogenicity of a three-component acellular pertussis vaccine administered at birth. *Pediatrics* 2003; 111:1042-5.
4. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Miller C, Cianfrini C, Jennings C, Rebmann C, Gabel J, Schauer S, Susan L. Infant pertussis; who was the source? *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 985.9.
5. Bisgard KM, Rhodes P, Connelly BL, Bi D, Hahn C, Patrick S, Glodé MP, Ehresmann KR and the Pertussis Investigation Team. Pertussis vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age in the United States, 1998-2001. *Pediatrics* 2005; 116: e285-294.
6. Calvo, X. Comunicación personal.
7. Canada Communicable Disease Report. Prevention of pertussis in adolescents and adults. Advisory Committee Statement. Vol. 29. National Advisory Committee on Immunization, ACS-5. Ontario, Canada: Public Health Agency of Canada in Ottawa, 2003.
8. Castagnini LA, Healy M, Rench M, Wootton S, Munoz F, Baker C. Impact of Maternal Postpartum Tetanus and Diphtheria Toxoids and Acellular Pertussis Immunization on Infant Pertussis Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(1):78-84
9. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: Use of Tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006; 55:1-36.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant women and postpartum women and their infants, recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2008; 57:1-61.

11. Centers for Disease Control and Prevention. Tetanus and pertussis vaccination coverage among adults aged 18 years—United States, 1999 and 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59:1302–10.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women and Persons Who Have or Anticipate Having Close Contact with an Infant Aged <12 Months --- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60:1424–26.
13. Coudeville L, van Rie A, Andre P. Adult pertussis vaccination strategies and their impact on pertussis in the United States: evaluation of routine and targeted (cocoon) strategies. *Epidemiol. Infect.* (2008), 136, 604–620.
14. Di Sant Agnese PA. Combined immunization with diphtheria, tetanus, and pertussis in newborn infants. Relationship to age of antibody production. *Pediatrics* 1949;3:333-44.
15. Edelman K, He Q, Makinen J, Haanpera M, Tran Minh N, Schuerman L, Wolter J, Mertsola J. Pertussis-Specific Cell-Mediated and Humoral Immunity in Adolescents 3 Years after Booster Immunization with Acellular Pertussis Vaccine. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:179–85
16. Edwards KM. Pertussis: an important target for maternal immunization. *Vaccine* 2003; 21:3483–3486.
17. Englund JA, Anderson EL, Reed GF, Decker MD, Edwards KM, Pichichero ME, Steinhoff MC, Rennels MB, Deforest A and Meade BD. The effect of maternal antibody on the serologic response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole-cell pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatrics* 1995; 96:580–584.
18. Forsyth KD, Wirsing von Konig CH, Tan T, Caro J, Plotkin S. Prevention of pertussis: recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. *Vaccine* 2007; 25:2634–42.
19. Foxwell AR; McIntyre P, Quinn H, Roper K, Clements MS. Estimated impact of first vaccine dose at 6 versus 8 weeks in Australia. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:161-3.
20. Gall SA, Myers J, Pichichero ME. Maternal immunization with tetanus-diphtheria pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:334.
21. Halasa NB, O’Shea A, Shi JR, LaFleur BJ, Edwards KM. Poor immune responses to a birth dose of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine. *J Pediatr* 2008; 153:327–32.

22. Halperin SA, Wang EE, Law B, Mills E, Morris R, Dery P, Lebel M, MacDonald N, Jadavji T, Vaudry W, Scheifele D, Delage G, Duclos P. Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991-1997. Report of the Immunization Monitoring Program-Active (IMPACT). *Clin Infect Dis* 1999; 28: 238-43.
23. Halperin BA, Morris A, MacKinnon-Cameron D, Mutch J, Langley JM, McNeil SA, MacDougall D, Halperin SA. Kinetics of the antibody response to tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) in women of childbearing age and post-partum women. *Clin Infect Dis* 2011; 53:885–92.
24. Healy CM, Rench MA, Castagnini LA, Baker CJ. Pertussis immunization in a high-risk postpartum population. *Vaccine* 2009; 27(41): 5599–5602.
25. Healy CM, Rench MA and Baker CJ. Implementation of Cocooning against Pertussis in a High-Risk Population. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(2):157- 162.
26. Healy CM and Baker CJ. Infant Pertussis: What to Do Next? Editorial Commentary. *CID* 2012:54-55.
27. Helmy MF, Hammam M, El Kholy MS, Guirguis N. *Bordetella pertussis* FHA antibodies in maternal/infants sera and colostrum. *J Egyptian Public Health Assoc* 1992;67:195--212.
28. Kandola K, Lea A, White W, Santos M. A comparison of pertussis rates in the Northwest Territories: pre and post acellular pertussis vaccine introduction in children and adolescents. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005; 16:271–274.
29. Kretsinger K, Broder KR, Cortese MM, Joyce MP, Ortega-Sanchez I, Lee GM, Tiwari T, Cohn AC, Slade BA, Iskander JK, Mijalski CM, Brown KH, Murphy TV. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55:1–37.
30. Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, Schuerman L, Jacquet JM, Kieninger D, Siegrist CA, Zepp F. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *J Pediatr* 2008; 152:655–60.

31. Libster R and Edward KM. How Can We Best Prevent Pertussis in Infants? Editorial Commentary. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(1):85–7
32. Mackroth MS, Irwin K, Vandelaer J, Hombach J, Eckert LO. Immunization school-age children and adolescents: Experience from low and middle-income countries. *Vaccine* 2010; 28: 1138-47.
33. MINSAL. Dpto Epidemiología. Informe de Coqueluche. Semana 2 de 2012.
34. McIntyre P and Nicholas Wood. Pertussis in early infancy: disease burden and preventive strategies. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2009, 22:215–223
35. Mooi FR, de Greeff SC. The case for maternal immunization against pertussis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:614–24.
36. Munoz F and Englund J. Infant Pertussis: Is Cocooning the Answer? *CID Editorial Comment* 2011; 53:1-4.
37. Murphy TV, Slade BA, Broder KR, Kretsinger K, Tiwari T, Joyce MP, Iskander JK, Brown K, Moran JS. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57:1–51.
38. Pavez D, Abarca K, de la Cerda G, Flores C, Cerda J. Reactogenicidad y aceptabilidad de vacuna difteria–tétanos–pertussis acelular (dTpa) en personal de salud en contacto con pacientes pediátricos. *Rev Chil Infect* 2011; 28 (Supl 2):S126.
39. Perret C, Viviani T, Peña AM, Abarca K, Ferrés M. Fuente de infección de *Bordetella pertussis* en lactantes hospitalizados por coqueluche. *Rev Med Chile* 2011; 139: 448-454.
40. Pichichero ME, Blatter MM, Kennedy WA, Hedrick J, Descamps D, Friedland LR. Acellular pertussis vaccine booster combined with diphtheria and tetanus toxoids for adolescents. *Pediatrics* 2006;117:1084–93 (A).
41. Pichichero ME, Casey JR, Francis AB, Marsocci SM, Murphy M, Hoeger W, et al. Acellular pertussis vaccine boosters combined with diphtheria and tetanus toxoid boosters for adolescents: safety and immunogenicity assessment when preceded by different five-dose DtaP/DTwP schedules. *Clin Pediatr* 2006;45:613–20 (B).

42. Plotkin S. Vaccines. 2nd Ed. Saunders Philadelphia, 1994
43. Provenzano RW, Wetterlow LH, Sullivan CL. Immunization and antibody response in the newborn infant. Pertussis inoculation within 24 hours of birth. N Engl J Med 1965; 273:959–61.
44. Roudot C, Bozzotti P, Mielcarek N, Lambert PH, del Giudice G, Loch C and Siegrist CA. Immunogenicity and protective efficacy of Neonatal Vaccination against *Bordetella pertussis* in a Murine Model: Evidence for Early Control of Pertussis. Infect. Immun. 2002, 70(7):3521-28.
45. Shinall MC, Peters TR, Zhu Y, Chen Q, Poehling KA. Potential impact of acceleration of the pertussis vaccine primary series for infants. Pediatrics 2008; 122:1021–6.
46. Skowronski DM, Janjua NZ, Sonfack Tsafack PE, Quakki M, Hoang L, De Serres G. The number needed to vaccinate to prevent infant pertussis hospitalization and death through parent cocoon immunization. Clin Infect Dis 2011; 54:318–27
47. Top KA, Halperin BA, Baxendale B, Mc Kinnon-Cameron D, Halperin SA. Pertussis immunization in paediatric healthcare workers: knowledges, attitudes, beliefs and behaviour. 2010;28: 2169-73.
48. Van Rie A, Hethcote HW. Adolescent and adult pertussis vaccination: computer simulations of five new strategies. Vaccine 2004; 22: 3154–65.
49. Wendelboe AM, Nijamkepo E, Bourillon A, Floret A, Daniel D, Gaudelus J, gerber M, grimpele E, Greenberg D, Halperin S, Liese J, Muñoz-Rivas F, Teyssou R, Guiso N, Van Rie A, for the Infant Pertussis Study group. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 193-9.
50. Westra TA, DeVries R, Tamminga JJ, Sauboin CJ, Postma MJ. Cost effectiveness analysis of various pertussis vaccination strategies primarily aimed at protecting infants in the Netherlands. Clin Ther 2010; 32:1479–95.
51. World Health Organization. Pertussis Vaccines: WHO position paper. Weekly Epidemiological Record 2010; 85:385–400.
52. Wood N, McIntyre P, Marshall J, Robertson D. Acellular pertussis vaccine at birth and one month induces antibody responses by two months of age. Pediatr Infect Dis J 2010; 29:209–15.

53. Zepp F, Knuf M, Habermehl P, Schmitt JH, Rebsch JH, Schmidtke P, Clemens R, Slaoui M. Pertussis-specific cell-mediated immunity in infants after vaccination with a tricomponent acellular pertussis vaccine. *Infect Immun* 1996;64:4078--84.
54. Zepp F, Habermehl P, Knufa M, Mannhardt-Laakman W, Howeb B, Friedland L. Immunogenicity of reduced antigen content tetanus–diphtheria–acellular pertussis vaccine in adolescents as a sixth consecutive dose of acellular pertussis-containing vaccine. *Vaccine* 25 (2007) 5248–5252.
55. Departamento de Inmunizaciones DIPRECE . Recomendaciones, Inmunizaciones frente a brote de coqueluche. Enero 2012.

CAVEI, Mayo 2012.