

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas  
www.evidenciasenpediatria.es

## Artículos valorados críticamente

### La vacuna acelular de la tos ferina, administrada al nacimiento y al mes de vida, es eficaz para obtener títulos detectables de anticuerpos antitoxina pertussis a los dos meses de edad

Buñuel Álvarez JC<sup>1</sup>, Guarch Ibáñez B<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Àrea Bàsica de Salut Girona-4 (Institut Català de la Salut). Girona (España).

<sup>2</sup>Médico Interno Residente de Pediatría. Hospital Universitario de Girona Josep Trueta. Girona (España).

Correspondencia: José Cristóbal Buñuel Álvarez, jcbunuel@gmail.com

**Palabras clave en inglés:** whooping cough; pertussis vaccine; infant, newborn.

**Palabras clave en español:** tos ferina; vacuna contra la tos ferina; recién nacido.

Fecha de recepción: 1 de junio de 2010 • Fecha de aceptación: 8 de junio de 2010

Fecha de publicación en Internet: 21 de junio de 2010

Evid Pediatr. 2010;6:29.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Buñuel Álvarez JC, Guarch Ibáñez B. La vacuna acelular de la tos ferina, administrada al nacimiento y al mes de vida, es eficaz para obtener títulos detectables de anticuerpos antitoxina pertussis a los dos meses de edad. Evid Pediatr. 2010;6:29.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2010;2:29>

©2005-10 • ISSN: 1885-7388

# La vacuna acelular de la tos ferina, administrada al nacimiento y al mes de vida, es eficaz para obtener títulos detectables de anticuerpos antitoxina pertussis a los dos meses de edad

Buñuel Álvarez JC<sup>1</sup>, Guarch Ibáñez B<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Área Básica de Salud Girona-4 (Institut Català de la Salut). Girona (España).

<sup>2</sup>Médico Interno Residente de Pediatría. Hospital Universitario de Girona Josep Trueta. Girona (España).

Correspondencia: José Cristóbal Buñuel Álvarez, jcbunuel@gmail.com

**Referencia bibliográfica:** Wood N, McIntyre P, Marshall H, 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.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** la vacuna acelular contra la tos ferina, administrada al nacimiento y al mes de vida, es eficaz para producir una respuesta inmunológica detectable a los dos meses de edad.

**Comentario de los revisores:** los resultados de este ensayo clínico piloto son esperanzadores al demostrar una seroconversión cuando la vacuna acelular frente a la tos ferina se administra al nacimiento y a los dos meses de edad. Sin embargo, estos resultados deben ser confirmados por un ensayo clínico que solvete las limitaciones metodológicas de este estudio. Este ensayo clínico debería determinar si la seroconversión obtenida es clínicamente protectora y si la pauta de administración interfiere con la seroconversión frente a otros antígenos vacunales.

**Palabras clave:** tos ferina; vacuna contra la tos ferina; recién nacido.

**Acellular pertussis vaccine, administered at birth and at one month of life, induces detectable titles of antibodies against pertussis toxin at two months of age**

## Abstract

**Authors' conclusions:** acellular pertussis vaccine administered at birth and one month produces a detectable immune response at two months of age.

**Reviewers' commentary:** the results of this pilot trial are encouraging because they demonstrate seroconversion when acellular vaccine against pertussis is administered at birth and at two months old. However, these results should be confirmed in a clinical trial to solve the methodological limitations of this study. This trial should determine whether the seroconversion is clinically protective and if the pattern of administration interferes with seroconversion against other vaccine antigens.

**Key words:** fecal whooping cough; pertussis vaccine; infant, newborn.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** determinar la inmunogenicidad, a los dos meses de edad, de la vacuna acelular frente a la tos ferina (vaT), administrada al nacimiento, con dosis de recuerdo al mes de vida, en comparación con la administración de una sola dosis (al nacimiento) o ninguna dosis.

**Diseño:** ensayo clínico aleatorizado (ECA), no enmascarado.

**Emplazamiento:** hospitalario (dos hospitales de Australia).

**Intervención:** criterios de inclusión: recién nacidos (RN) sanos de más de 36 semanas de gestación, embarazo sin complicaciones, madre seronegativa para antígeno de superficie de la hepatitis B e inclusión en el estudio dentro de las primeras 120 horas postparto. Fueron criterios de exclusión la administración, previa o posterior a la vacunación, de inmunoglobulinas y hemoderivados, inmunodeficiencia con-

firmada o sospechada en madre o RN y presencia de malformaciones congénitas graves. Cumplieron los criterios 76 RN que fueron asignados a tres grupos: grupo 1 (n = 27): administración de una dosis de vaT en las primeras 120 h de vida seguida de revacunación al mes de edad; grupo 2 (n = 23): una dosis de vaT en las primeras 120 h de vida sin administración de nueva dosis al mes; grupo 3 (n = 26): no administración de vaT. A los 2, 4 y 6 meses de edad todos los niños recibieron las vacunas incluidas en el calendario oficial de Australia (incluida la vaT).

**Medición del resultado:** la variable de resultado principal fue el título de anticuerpos antitoxina pertussis (anti-TP), considerándose clínicamente importante una diferencia del 50% en el porcentaje de niños con anticuerpos detectables anti-TP a los dos meses. Otras determinaciones: anticuerpos antipertactina y antihemaglutinina filamentosa. Se midieron los títulos de anticuerpos contra estos y otros antígenos vacunales a los 2, 4, 6 y 8 meses. Para comparar la seroconversión a los dos meses, se realizó extracción sanguínea a la madre en el momento del nacimiento. El análisis de los resultados se realizó por protocolo, sobre los niños en los que fue posible realizar la extracción a los dos meses.

**Resultados principales:** terminaron el estudio 68 niños (dos pérdidas en el grupo 1, una en el grupo 2 y 5 en el grupo 3). Los anticuerpos anti-TP detectables a los 2 meses, estuvieron presentes en el 88% de los niños del grupo 1, en el 43% de los del grupo 2 y en el 15% de los del grupo 3. Considerando a los niños del grupo 3 como el grupo más semejante a la práctica clínica diaria (en todos los calendarios vacunales del mundo la vacuna contra la tos ferina se administra a los 1,5-2 meses), la reducción absoluta del riesgo (RAR)\* entre el grupo 1 y el grupo 3 fue del 73,5% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]\*: 54% a 93,4%). Considerando como protector una elevación del nivel de anticuerpos 4 veces por encima del nivel basal, el 56% de los niños del grupo 1 lo alcanzaron frente a el 0% de los niños del grupo 3 (RAR: 56%; IC 95%: 36,5% a 75,5%), con un número necesario a tratar (NNT) de 2 (IC 95%: 1 a 3). No se registraron efectos adversos graves relacionados con la vaT. Existió una tendencia no significativa, entre los niños de los grupos 1 y 2, a desarrollar títulos de anticuerpos anti-HBs inferiores a los del grupo 3, aunque siempre por encima del umbral de protección (10 mIU/ml). Hubo un caso leve de tos ferina en un niño del grupo 1.

**Conclusión de los autores:** la vaT, administrada al nacimiento y al mes de vida, induce una respuesta inmunológica que no se ve reducida con la administración de dosis posteriores de esta vacuna a los 2, 4 y 6 meses.

**Conflicto de intereses:** no consta.

**Fuente de financiación:** GlaxoSmithKline.

\*Resultados calculados a partir de los datos del estudio original.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** la morbimortalidad asociada a tos ferina es elevada, especialmente en países en vías de desarrollo<sup>1</sup>. La vacunación sistemática ha contribuido a disminuir la gravedad de la enfermedad<sup>2,3</sup>. La mayoría de calendarios vacunales contempla la administración de la primera dosis a los 1,5-2 meses de edad, permaneciendo los neonatos y lactantes pequeños desprotegidos. En Estados Unidos, entre 2000 y 2006, fallecieron por tos ferina 145 lactantes no vacunados, de los que el 80% eran menores de tres meses<sup>4</sup>. Se dispone de formas acelulares de la vacuna, eficaces y menos reactógenas que las de células enteras. La administración de esta vacuna en los días posteriores al nacimiento, caso de ser eficaz, podría disminuir el número de ingresos hospitalarios por tos ferina y evitar muertes asociadas a la enfermedad.

**Validez o rigor científico:** se trata de un ECA donde no hubo ocultamiento de la secuencia de aleatorización ni tampoco enmascaramiento. La variable principal, título de anticuerpos anti-TP, se midió con un aparato de laboratorio, por lo que no es probable que existiera un sesgo en la medición de los resultados. El tamaño desigual de los tres grupos indica que la aleatorización no se efectuó mediante un sistema de bloques, sistema útil para obtener grupos de tamaño similar. Las pérdidas, aunque escasas, se distribuyeron de forma desigual, no explicándose sus motivos. Estos hechos recomiendan prudencia en la interpretación de los resultados.

**Importancia clínica:** la variable de resultado principal fue el nivel sérico de anticuerpos anti-TP. La reducción absoluta del riesgo (RAR) fue del 73,5% (intervalo de confianza [IC] 95%: 54% a 93,4%). El límite inferior del IC 95% está por encima del límite de 50%, considerado por los autores como clínicamente importante. El número necesario de niños que es preciso vacunar con dos dosis de vacuna acelular para alcanzar niveles detectables de anticuerpos anti-TP fue de 1 (IC 95%: 1 a 2). Si se considera como protectora una elevación del nivel de anticuerpos 4 veces por encima del nivel basal, el 56% de los niños del grupo 1 alcanzaron dicha cifra frente al 0% de los niños del grupo 3 (RAR: 56%; IC 95%: 36,5% a 75,5%), con un número necesario a tratar (NNT) de 2 (IC 95%: 1 a 3). Este es el primer estudio que evalúa la inmunogenicidad de la vacuna acelular de la tos ferina administrada al nacimiento con una dosis de recuerdo al mes de vida, por lo que sus resultados no pueden ser comparados con los de otros estudios que evalúen esta u otra hipótesis similar.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** la vaT parece inmunógena para alcanzar niveles detectables de anticuerpos anti-TP cuando se administra al nacimiento con una dosis de recuerdo al mes de vida. Al tratarse de un estudio piloto, sus resultados deben ser confirmados por un ensayo clínico con un tamaño de muestra mayor y que solvente los problemas metodológicos reseñados. Ese ensayo deberá

estudiar también la existencia o no de interferencia con la adquisición de títulos protectores contra otros antígenos vacunales como es el caso de la vacuna frente a la hepatitis B. También deberá estudiarse si el aumento de anticuerpos anti-TP confiere una protección clínica real (en este estudio el único caso de tos ferina tuvo lugar en el grupo de niños que recibieron dos dosis de vacuna). Si los buenos resultados de este estudio se confirman, puede implicar un cambio sustancial en los calendarios de vacunación de todo el mundo. Será imprescindible que la vaT esté disponible para su administración en aquellos países en los que aún sólo existe la vacuna de células enteras, mucho más reactógena.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no existe.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Crowcroft N, Stein C, Duclos P, Birmingham M. How to best estimate the global burden of pertussis? *Lancet Infect Dis.* 2003;3:413-8.
2. Préziosi MP, Yam A, Wassilak SG, Chabirand L, Simaga A, Ndiaye M, et al. Epidemiology of pertussis in a West African community before and after introduction of a widespread vaccination program. *Am J Epidemiol.* 2002;155:891-6.
3. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Situación de la tos ferina en España [actualizado jun 2009] [consultado 28 may 2010]. Disponible en <http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/Informatosferinajunio2009.pdf>
4. Murphy T, Slade B, Broder K, Kretsinger K, Tiwari T, Joyce PM; 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). *MMWR Recomm Rep.* 2008;57(RR-4):1-51.