

# Tdap vaccination during pregnancy and microcephaly and other structural defects in offspring

*DeSilva M, Vázquez-Benítez G, Nordin J, Lipkind H, Romitti P, DeStefano F et al. JAMA 2016;316:1823-1825*

A la vista de que los casos de microcefalia en Brasil asociados a la infección por el virus Zika, coincidieron en el tiempo con la implantación de la vacunación de la vacunación materna con tosferina en ese país, podrían surgir dudas acerca de la causalidad de la malformación. Es por ello que se diseña un estudio retrospectivo de cohortes en siete instalaciones sanitarias que disponen de la base de datos Vaccine Safety Datalink, para comparar la prevalencia de defectos estructurales neonatales en niños de madres que hubieran recibido o no la vacuna Tdap. El estudio incluye datos recogidos entre enero de 2007 y septiembre de 2013. El análisis incluyó 324.463 nacimientos vivos y la vacunación materna con Tdap no se asoció de manera significativa con un incremento del riesgo de microcefalia para aquellas vacunaciones administradas con menos de 14 semanas de gestación (razón de prevalencia ajustada de 0.96 con IC 05%: 0.32-2.58), ni entre las semanas 27 a 36 (RPA: 1.01. IC 95%: 0.63-1.61) ni con vacunas administradas en cualquier semana del embarazo (RPA: 0.86. IC 95%: 0.60-1.24).

Los autores concluyen que sus resultados amplían los conocimientos existentes sobre la seguridad de la vacuna, aunque tienen limitaciones por disponer de datos incompletos sobre la vacunación, sobre defectos congénitos estructurales, sobre abortos y por importantes covariantes (uso materno de

alcohol).

[\[más información\]](#)

---

## **Effectiveness of acellular pertussis vaccination during childhood (< 7 years of age) for preventing pertussis in household contacts 1-9 years old in Catalonia and Navarra (Spain)**

*Plans P, Toledo D, Sala M, Camps N, Villanova M, Rodriguez R et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis published on line 09 September 2016.*

Estudio cuyo objetivo es el de evaluar la efectividad de la vacuna acelular de la tosferina antes de los siete años para evitar la tosferina secundaria en los contactos domiciliarios de 1 a 9 años de 688 casos confirmados de la enfermedad confirmada en Cataluña y Navarra en el periodo 2012-2013. Utilizan la vigilancia epidemiológica activa y la confirmación por laboratorio para detectar los casos secundarios y terciarios. Contactaron telefónicamente con todos los contactos domiciliarios y con sus padres para indagar sobre los síntomas durante el periodo de transmisión de los casos primarios de tosferina y compararon la incidencia de tosferina

secundaria en vacunados con 4 ó 5 dosis (85 contactos) con la de no vacunados o parcialmente vacunados (0 a 3 dosis). Durante los dos años del estudio se detectaron 64 casos secundarios en 405 contactos domiciliarios, de los que 47 eran vacunados y 17 no vacunados. La efectividad (1 -RR) fue del 50% (IC 95%: 19-69) en vacunados con DTaP, Tdap, hexavalente o pentavalente y del 51.3% (IC 95%: 21-70) cuando fueron vacunados con DTaP o Tdap. La efectividad ajustada por edad, sexo, quimioprofilaxis y tipo de contacto fue del 58.6% (IC 95%: 17-79) cuando los contactos habían sido vacunados con vacunas acelulares y del 59.6% (IC 95%: 18-80) si habían recibido vacunas DTaP. Como limitaciones exponen la comparación de vacunados con no vacunados o parcialmente, exclusión de los contactos sin información validada de la vacunación, y la confirmación de la enfermedad por laboratorio se hizo solamente en los contactos con síntomas respiratorios que cumplían criterios clínicos de tosferina. Concluyen que la vacuna es efectiva en prevenir la enfermedad en los contactos domiciliarios de los casos.

[\[más información\]](#)

---

## **Effectiveness of prenatal versus postpartum vaccination in preventing infant pertussis**

*Winter K, Nickell S, Powell M, Harriman K. Clin Infect Dis Advanced Access published September 13, 2016*

Estudio retrospectivo de cohortes para evaluar el impacto de la recepción de la vacuna Tdap durante el embarazo en el riesgo de padecer tosferina, utilizando el registro de inmunizaciones de California y los certificados de nacimiento entre 2013 y 2014 de mujeres de 14 a 44 años que hubieran recibido la vacuna durante la gestación, entre las semanas 27 y 36, o en los catorce días tras el parto. EN el análisis primario se excluyeron las que la recibieron antes de la semana 27 o después de la 36, pero en el secundario se incluyeron las que hubieran sido vacunadas en cualquier momento del embarazo. El end-point primario fue la tosferina confirmada por laboratorio (PCR o cultivo) en menores de ocho semanas de vida, y el secundario el padecimiento en las primeras doce semanas. Se dispuso de 74.791 mujeres que habían dado a luz y a 1.562 lactantes con tosferina en el primer año de vida con edad gestacional superior a 27 semanas y más de 500 gramos de peso al nacimiento. La efectividad global de la vacuna entre las semanas 27 y 36 fue del 85% (33-98) en evitar la enfermedad en menores de 8 semanas y del 72% (30-89) en los menores de 12 semanas al compararla con la vacuna Tdap postparto. En cualquier momento de la gestación fue del 64% (11-85) y del 53% (8-76) en menores de 8 y 12 semanas, respectivamente. Los autores concluyen que es el primer estudio en los Estados Unidos en el que se demuestra que la vacunación prenatal evita la tosferina del lactante y que esa estrategia es un 85% más efectiva que la vacunación tras el parto al evitar la tosferina en menores de ocho semanas, si se recibe entre las semanas 27 y 36. Como limitaciones exponen la ausencia de un grupo no vacunado como comparador, un posible sesgo de clasificación incorrecta, y que su cohorte puede no ser representativa de todas las embarazadas de California.

[\[más información\]](#)

---

# Effectiveness of prenatal Tdap vaccination on pertussis severity in infants

*Winter K, Cherry J, Harriman K. Clin Infect Dis Advance Access published September 13, 2016*

Estudio retrospectivo de cohortes para evaluar si los bebés con tosferina nacidos entre 2011 y 2015 y cuyas madres recibieron la vacuna Tdap durante la gestación presentaban un cuadro clínico menos grave y con menores tasas de hospitalización o de ingreso en cuidados intensivos respecto de los nacidos de madres no vacunadas. Incluyeron a 752 nacidos que reportaron tosferina con menos de 65 días de vida y comprobaron que los nacidos de vacunadas tenían, con carácter significativo, menores probabilidades de presentar el cuadro de la tosferina clásica: tos paroxística (RR: 0.66), cianosis (RR: 0.66) o gallo inspiratorio (RR: 0.78), aunque la frecuencia de vómitos postusígenos fue similar. Por otra parte tuvieron menor riesgo de hospitalización (RR: 0.5. IC 95%: 0.4-0.6) o de ingreso en UCI (RR: 0.8. IC 95%: 0.7-0.9). En los hospitalizados, los hijos de vacunadas tuvieron menor duración de estancia (3 versus 6 días.  $P=0.019$ ) y ninguno tuvo convulsiones, falleció o precisó intubación. Los autores concluyen que la vacunación de la embarazada reduce la gravedad de la tosferina en lactantes infectados. Reconocen varias limitaciones del estudio: a) solo el 56% de los casos disponían de datos de vacunación, b) la cohorte de infectados solo incluye los casos reportados de tosferina, y c) la efectividad vacunal es solamente una estimación parcial del verdadero impacto de la vacunación prenatal.

[\[más información\]](#)

---

# Many inflammatory bowel disease patients are not immune to measles or pertussis

*Cleveland N, Rodriguez D, Wiehman A, Pan I, Melmed G et al. Dis Dis Sci 2016;61:2972-2976*

Estudio retrospectivo en 122 pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en la Universidad de Chicago entre febrero y mayo de 2015 con la hipótesis de partida de que muchos de ellos no son inmunes a sarampión o tosferina. De los pacientes 77 tenían enfermedad de Crohn y 45 colitis ulcerosa con una edad media de 39 años (19 a 76 años). El 47% estaban en tratamiento inmunosupresor (inmunomoduladores) y el 43% lo estaban con inmunoglobulinas biológicas. El 83.6% eran inmunes para sarampión existiendo una asociación de menores títulos antisarampionosos con una duración mayor de la enfermedad y con una mayor edad de los enfermos. El 60.4% no eran inmunes a tosferina. El 72% proporcionaron la historia de vacunación con el 70% y el 68% refiriendo vacunación durante la infancia para sarampión y tosferina, respectivamente. El 85% y el 30% de los que refirieron vacunación antisarampionosa o antitosferinosa eran inmunes, respectivamente. Los autores piensan que es el primer estudio que evalúa la inmunidad en pacientes con EII y encontraron que un número significativo de ellos no tenían inmunidad frente al sarampión y que una mayoría tampoco la tenían para la tosferina. Por otra parte sus hallazgos añaden importante información acerca de la vacunación y de la

seguridad de las terapias. Como limitaciones destacan que es un estudio observacional en pacientes de un hospital terciario y que no fueron capaces los autores de evaluar la relación entre las terapias inmunosupresoras o la actividad de la enfermedad con la inmunidad.

[\[más información\]](#)

---

## [Epidemiology of pertussis in Denmark, 1995 to 2013](#)

*Dalby T, Andersen P, Hoffman S. Euro Surveill. 2016;21(36):pii=30334*

Los autores llevan a cabo una revisión de la epidemiología de la tosferina en Dinamarca entre los años 1995 y 2013. Abordan primeramente las vacunas utilizadas en los programas sistemáticos. Comenzaron en 1961 con vacuna de célula entera para pasar en 1997 a una vacuna acelular que incluía únicamente el componente de toxina pertussis en concentraciones de 40 microgramos por dosis detoxificada con peróxido de hidrógeno en lugar formaldehído o glutaraldehído. EL esquema fue y ha sido de tres dosis en primovacunación (3, 5 y 12 meses) con un recuerdo de 20 microgramos de toxoide a los cinco años. Los datos epidemiológicos los extraen de la base nacional de casos confirmados por laboratorio (cultivo, PCR o serología). La última epidemia fue la de 2002 con una incidencia de 36/100.000 habitantes y desde 1995 solo se han registrado seis fallecimientos, todos ellos en lactantes. La incidencia interepidémica se encuentra por debajo de 10/100.000. Mientras que en 1995 la edad media de los casos era de 9.2 años, ha ido aumentando hasta 23.9 años en 2013. A

lo largo de todo el periodo de estudio la mayor incidencia se ha constatado en menores de un año con incidencias entre 84 y 331 en periodos interepidémicos y de 435 para el brote de 2002. Tras la introducción del booster preescolar en 2003, la mayor incidencia en menores de un año y en mayorcitos cambió gradualmente de los de 3 a 5 años en 2003 a los 12-14 años en 2013. Los autores concluyen que al contrario de otros países próximos, Dinamarca no ha experimentado una resurgencia de la enfermedad en los años recientes, aunque es difícil establecer comparaciones con otros países por diferencias en sensibilización, prácticas diagnósticas, sistemas de notificación, densidad poblacional, rechazo a la vacunación, entre otras. En cualquier caso parece que el auténtico nivel de tosferina en el país ha decaído desde la década de los noventa.

[\[más información\]](#)

---

## [Evolution of Bordetella pertussis](#)

*He Q. Pediatr Infect Dis J 2016; 35(8): 915-7.*

Artículo de revisión que presenta la evolución genética de la *Bordetella pertussis* en función de la vacuna usada en cada país y periodo temporal así como su cobertura vacunal.

Aunque el artículo es muy específico, tiene interés porque aporta datos sobre un aspecto de conocimiento menos habitual.

[\[más información\]](#)



---

# Pertussis: Where did we go wrong and what can we do about it?

*Locht C. Journal of Infection 2016; 72: S34-40.*

Artículo de revisión que repasa diferentes aspectos de la tosferina. La enfermedad ha sufrido un importante aumento de la incidencia incluso en países con alta cobertura vacunal; aunque se observaba una tendencia ascendente incluso antes de la transición de la vacuna de célula entera a la acelular, ha sido realmente después de este cambio cuando el aumento ha sido más patente. Entre las teorías propuestas para explicar este aumento se encuentran: cambios en los sistemas de vigilancia, mejoras en el diagnóstico, cambios en las cepas de *B. pertussis*, la rápida caída de la protección observada con las vacunas acelulares, además recientemente se ha demostrado mediante modelos animales que la vacuna no protegería frente a la infección lo que impediría la protección de grupo; a este respecto menciona como los ciclos epidémicos de la tosferina se han mantenido lo que indicaría una ausencia de protección de grupo, algo que aunque en menor medida también se ha observado con la vacuna de células enteras lo que podría indicar que esta última ofrece una protección de grupo parcial. El artículo también comenta los problemas asociados con la vacuna de célula entera entre los que se encontraría que la efectividad no era similar en todos los lotes y asuntos relacionados con la seguridad.

Aunque las vacunas actuales no son las que necesitaríamos, se han trazado diferentes estrategias para disminuir el número de muertes y casos graves, entre las que estarían la estrategia

del nido, la vacunación neonatal y la vacunación de la embarazada.

La autora afirma que se necesitan nuevas vacunas de mayor eficacia desesperadamente, la vacuna más avanzada hasta el momento es una vacuna intranasal atenuada BPZE1, en la que se ha modificado la Bordetella pertussis genéticamente, recientemente ha completado un ensayo clínico fase I que ha demostrado seguridad en jóvenes voluntarios, ser capaz de producir una colonización transitoria de la nasofaringe e inducir respuesta inmune. Esta vacuna estaría diseñada para proteger frente a la infección y la enfermedad por lo que podría ser útil para el control a largo plazo de la tosferina. Interesante artículo de revisión que aborda de forma somera los diferentes aspectos de la tosferina. [\[más información\]](#)

---

## [Cost-effectiveness and programmatic benefits of maternal vaccination against pertussis in England](#)

*van Hoek AJ, Campbell H, Amirthalingam G, Andrews N, Miller E. Journal of Infection 2016; 73(1): 28-37.*

El programa de vacunación de la embarazada frente a tosferina introducido en Reino Unido en 2012 ha demostrado ser seguro y efectivo; sin embargo, para continuar con el programa de forma rutinaria se requiere la realización de un análisis de costo-efectividad.

Se realizó un análisis desde la perspectiva del pagador según

las recomendaciones del NICE británico, en el que se tomaron como eficacia vacunal en los recién nacidos 89% y en las mujeres de 91%. La incidencia futura de la enfermedad se proyectó en función de las tasas entre 2010 y 2012. Se realizó un análisis de sensibilidad.

Asumiendo una cobertura vacunal del 60%, se prevendrían 1650 hospitalizaciones en niños durante los 10 primeros años, incluyendo 55-60 muertes y más de 20.500 casos entre las madres vacunadas, de los que 1800 serían graves. El coste anual del programa es de 7,3 millones de libras, asumiendo un precio de 10 libras/dosis y 9,4 a un precio de 15 libras. Tomando como tasa de descuento el 3,5%, un horizonte temporal de 200 años y un precio de 10 libras/dosis, sólo en el 25% de las interacciones previstas en el modelo estarían por debajo de 30.000 libras/AVAC; asumiendo una incidencia un 35% superior, un 88% de las interacciones se encontrarían por debajo de ese umbral mientras que si asumimos que la incidencia se mantiene al nivel pico de 2012 el programa sería altamente costo-efectivo con una relación de coste-efectividad incremental de 16.865 libras. Los mayores beneficios aportados por el programa derivan de la prevención de las muertes infantiles puesto que la vacunación de adultos por sí misma no sería costo-efectiva.

Los autores concluyen que la vacunación materna es efectiva en prevenir enfermedad, casos graves y muertes pero el coste-efectividad depende altamente de la evolución de la incidencia si bien hay diferentes variables que hacen verosímil que la incidencia continúe siendo alta durante años. Aunque las oscilaciones en la incidencia de la enfermedad podrían llevar a pensar en un programa temporal que se pusiera en marcha únicamente cuando la incidencia aumentara, las dificultades logísticas, políticas y técnicas que tendría este programa dificultan en extremo que el programa no sea continuo. Además del coste-efectividad los autores argumentan que el impacto presupuestario del programa es bajo, la imposibilidad de confiar en la protección de grupo en esta situación y los beneficios no incluidos puesto que se ha tomado la perspectiva

del pagador por lo que son favorables al mantenimiento del programa a pesar de la posibilidad de no ser costo-efectivo durante los periodos de baja incidencia.

Artículo muy interesante en el que desde la perspectiva española nos podemos fijar, entre otras cosas, en el precio al que fijan el coste de la vacuna (10 libras en el escenario más probable) sin que hasta el momento Reino Unido haya tenido problemas de desabastecimiento conocidos.

[\[más información\]](#)

---

## [Cost-Effectiveness of Pertussis Vaccination During Pregnancy in the United States](#)

*Atkins KE, Fitzpatrick MC, Galvani AP, Townsend JP. Am. J. Epidemiol 2016; 183 (12): 1159-70.*

El objetivo del trabajo es evaluar el coste-efectividad de la vacunación de la embarazada frente a la tosferina en los EEUU. Para ello se creó un modelo de transmisión estratificada por edad en el que se incorporaron los datos disponibles para EEUU entre 2003 y 2012; las estrategias comparadas fueron: a) no vacunación, b) vacunación de adultos general mediante la sustitución de la vacuna Td por dTpa, c) vacunación de la embarazada, d) vacunación postparto de la madre, e) vacunación previa al parto de los dos padres y f) vacunación postparto de ambos progenitores. El modelo se realizó desde la perspectiva del pagador, se asumió una cobertura y participación del 75%.

Con una cobertura del 75%, la vacunación de la embarazada podría reducir la incidencia de tosferina en neonatos en un 68%, la vacunación antes del parto del padre aportaría sólo un 1% de reducción adicional de la incidencia. La vacunación de la embarazada tiene un coste estimado de 114.000 dólares por año de vida ajustado por calidad (AVAC) al compararla con la estrategia de no vacunación; siguiendo los parámetros de la OMS la estrategia se consideraría costo-efectiva en EEUU. Sin embargo, otra de las estrategias propuestas, la vacunación del padre (dentro de la estrategia del nido) no sería costo-efectiva (el coste por AVAC de la vacunación de ambos progenitores previamente al parto sería de 814.000 dólares). La estrategia de vacunación postparto está claramente dominada por la del embarazo si bien la estrategia del postparto mejora el coste-efectividad de la vacunación de la población adulta en general que está actualmente establecida. La vacunación de la población adulta no sería costo-efectiva a ningún precio de los utilizados en el análisis de sensibilidad.

Los autores concluyen que la protección efectiva de los niños comienza antes del nacimiento, recomendado la vacunación de la embarazada con coberturas lo más altas posibles debido a la escasa protección de grupo que se puede conseguir.

Interesante trabajo que viene a aportar luz sobre la ineficiencia de algunas de las recomendaciones sobre el control de la tosferina propugnada desde diferentes instituciones.

[\[más información\]](#)