



Tos convulsa, una infección reemergente: Vacunación en la embarazada como estrategia de prevención en lactantes vs otras estrategias.

Camila Larrosa, Victoria Matosas, Natalia Morini, Valentina Sorondo.
Orientador: Lorena Pardo

Clínica Pediátrica "C", Prof. Dr. Gustavo Giachetto, Departamento de Pediatría,
Facultad de Medicina UDELAR.

Índice

Resumen.....	pág. 3
Introducción.....	pág. 4
Objetivos.....	pág. 8
Metodología.....	pág. 9
Resultados.....	pág.10
Discusión.....	pág.17
Conclusiones.....	pág.20
Bibliografía.....	pág.22
Agradecimientos.....	pág.23

Resumen

Objetivo: Revisar la efectividad de la vacunación contra *B.pertussis* en la embarazada y compararla con otras estrategias de prevención.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica de artículos publicados en bases de datos como Pubmed, Lilacs y Cielo. Como criterio de inclusión se tomaron estudios observacionales o experimentales ya sea transversales o longitudinales, excluyendo revisiones sistemáticas. Las variables establecidas fueron: mortalidad en menores de 6 meses, incidencia de tos convulsa en menores de 6 meses e inmunidad mediada por anticuerpos en recién nacidos de madres vacunadas.

Resultados: Las siguientes estrategias de prevención por infección por *B.pertussis* en lactantes fueron revisadas: vacunación en personal de salud, cocooning, vacunación en adolescentes y vacunación de mujeres embarazadas.

Se evidenció que la estrategia de vacunación en la embarazada tuvo un mayor impacto descendiendo la incidencia de tos convulsa en lactantes en un 33% y la mortalidad en un 49%.

En cuanto a la vacunación del personal de salud, la evidencia publicada ha demostrado que es costo/efectiva a la hora de prevenir la morbilidad y complicaciones en lactantes susceptibles a la enfermedad por *B.pertussis*. La vacunación en adolescentes reduce la incidencia de tos ferina siempre y cuando las tasas de vacunación sean elevadas, mayores al 90%. La evidencia disponible no mostró beneficio significativo sobre la estrategia cocooning.

Conclusión: En cuanto al impacto en incidencia y mortalidad en lactantes, la vacunación en la embarazada generaría mayores descensos tanto en la incidencia, como en la mortalidad si la comparamos con las demás estrategias.

Tos Convulsa, una infección reemergente: ¿Son suficientes las evidencias para recomendar la vacunación en la embarazada como estrategia de prevención en lactantes menores a 4 meses?

Introducción

Una enfermedad infecciosa es aquella causada por microorganismos, ya sea bacterias, virus, hongos o parásitos. A lo largo de su vida un individuo está expuesto a múltiples agentes infecciosos, sin embargo en la mayoría de las situaciones la enfermedad es la excepción más que la regla. La mayoría de los microorganismos infecciosos no logran ingresar al individuo, gracias a las barreras físicas y químicas que éste presenta. Éstos producen su acción lesiva al invadir y multiplicarse en los tejidos, sobre todo cuando las barreras no se encuentran intactas o el sistema inmunológico del individuo carece de la madurez suficiente para defenderse correctamente¹. La tos convulsa es una enfermedad infectocontagiosa aguda producida por *Bordetella pertussis* y en menor medida *Bordetella parapertussis* que afecta las vías respiratorias. *Bordetella pertussis* es un bacilo Gram negativo, exigente desde el punto de vista nutricional, aerobio estricto. Dentro de los mecanismos de virulencia encontramos múltiples adhesinas, como por ejemplo la toxina de pertussis y la hemaglutinina filamentosa las que le otorgan predilección por el epitelio respiratorio ciliado¹.

El mecanismo de transmisión es respiratorio, a través de la inhalación de gotitas de secreciones respiratorias expelidas por la tos del enfermo o de un portador asintomático. La transmisión se produce durante la fase catarral, en especial la fase temprana (1 a 2 semanas) y durante la fase paroxística, siendo en total de 3 semanas (enfermedad librada a su evolución natural)².

Se considera caso sospechoso de Tos convulsa a toda persona que presente tos persistente de al menos 14 días de duración o tos de cualquier duración que se presente como tos paroxística o acompañado de uno o más de los siguientes síntomas o signos: estridor o reprise inspiratorio, vómito luego de la tos, apnea, cianosis, convulsiones, antecedente de contacto con caso sospechoso, sin otra causa que lo explique.

Se considera caso confirmado de tos convulsa a todo caso sospechoso que presente: cultivo positivo para *Bordetella pertussis*, resultado de PCR positivo para *Bordetella pertussis* o *Bordetella parapertussis*, o asociación epidemiológica con un caso confirmado. Se considera contacto a todo individuo conviviente en el domicilio del caso, contacto estrecho durante un periodo prolongado de tiempo, o contacto directo con secreciones respiratorias del caso sin utilizar medidas de barrera.

Teniendo en cuenta el mecanismo de transmisión, se han desarrollado diferentes estrategias de prevención a lo largo del tiempo, entre las que se describen: vacunación de los lactantes, vacunación a la embarazada, estrategia *cocooning*, vacunación al personal de salud y vacunación en adolescentes.

Uruguay es considerado un país pionero en vacunación dentro de la región, presentando altas tasas de cobertura siendo la misma universal, gratuita y obligatoria a diferencia de otros países de América del Sur, por ejemplo.

En Uruguay, la vacuna se administra en forma de vacuna pentavalente, la cual incluye las vacunas contra Difteria-Pertussis-Tetanos, vacuna contra Virus de Hepatitis B y vacuna contra *Haemophilus influenzae*. La primera dosis se administra a los 2 meses, con dosis de refuerzo subsecuentes a los 4, 6, y 15 meses.

A partir del año 2012 se implementó el cambio de vacuna doble bacteriana antidifteria y antitetánica (dT), por la vacuna triple bacteriana antidiftérica, anti pertussis acelular y antitetánica (dpaT), para la dosis refuerzo administrada a los 12 años de edad.

La vacunación en la embarazada consiste en, vacunar a toda aquella mujer embarazada, que se encuentra cursando el tercer trimestre del embarazo. La inmunización debe repetirse en cada embarazo subsiguiente. Dicha estrategia ya se aplica en varios países como Estado Unidos y Reino Unido. En Uruguay fue aplicada tras el brote del año 2011, como medida paliativa. La estrategia *cocooning* se basa en proporcionar protección indirecta a los lactantes a través de la inmunización de los contactos cercanos: padres, cuidadores y otros miembros de la familia.

Estudios han encontrado que la mayoría de los contactos presentan síntomas por tiempos prolongados sin diagnóstico ni tratamiento médico. Los adultos tienden a presentar síntomas por tiempos prolongados sin consulta a servicios de salud.

La vacunación del personal sanitario supone un beneficio en la prevención de la transmisión dado que todo el personal de salud posee mayor riesgo de infección que la población general, y a su vez, pueden ser una fuente importante de contagio para los individuos susceptibles. Otra de las estrategias a considerar en esta revisión, es la vacunación en adolescentes. Es sabido que en un periodo de 5-8 años luego de la infección natural o de la vacunación, la inmunidad desciende; desplazando hacia esta población, el pico de incidencia y convirtiéndola en una fuente de contagio.

La Tos Convulsa continúa siendo un problema de salud mundial. Según la Organización Mundial de la Salud ocupa el quinto puesto en las causas de muerte prevenibles por vacuna. A pesar de la amplia inmunización, se registran entre 20 y 40 millones de casos por año en todo el mundo (90% en países en desarrollo) y se calculan unas 200.000 muertes anuales³. Existen numerosas causas para la re-emergencia de la tos convulsa, incluyendo los niveles bajos de cobertura en inmunización, así como la falta de inmunidad a largo plazo luego de la enfermedad natural. En adición, *Bordatella pertussis* es contagiosa durante la etapa catarral, cuando aún no ha sido diagnosticada. Muchos pacientes son niños en edad escolar o adolescentes con síntomas atípicos lo que lleva al diagnóstico tardío, favoreciendo la transmisión de la enfermedad por la falta de tratamiento adecuado y la ausencia de medidas que impiden la transmisión⁴.

En Uruguay la tos convulsa es un evento de notificación obligatoria del grupo B (dentro de la primer semana de sospecha diagnostica) con una subnotificación importante. A partir de la incorporación de la vacuna para tos convulsa en el año 1963 se apreció una disminución en el número de casos notificados registrándose posteriormente un comportamiento endemo-epidemiológico con brotes cada 3-4 años^{2,6}

Se ha visto un aumento en el número de casos notificados de Tos convulsa al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud del Ministerio de Salud Pública (MSP), sumado a la presencia de brotes de dicho evento en países de la región. Se viene constatando desde el año 2007 una tendencia global ascendente en el número de casos notificados de tos convulsa².

En referencia a la distribución de casos por edad desde el año 2007 hasta la semana 44 de 2011, el grupo etario de mayor incidencia corresponde a los menores de 1 año con tasas de incidencia entre 35, 4 en 2009 y 224, 9 por 100 mil habitantes en 2008².

En Uruguay en el año 2011 se notificaron 636 casos de *B.pertussis*, lo que significa 10,6 casos cada 100 mil habitantes⁵. La mayoría de las muertes ocurren en menores de 6 meses los que son demasiado pequeños para haber recibido las primeras 3 dosis de la vacuna de las 6 que se recomiendan hasta los 12 años. Es en este grupo etario que se observan cuadros clínicos más graves; presentando una mortalidad global de 1 cada 250 casos⁵. En Uruguay hubo al menos 8 lactantes muertos por la enfermedad⁵.

Objetivos

Objetivo General

Revisar la efectividad de la vacunación contra *B.pertussis* en la embarazada y comparar con otras estrategias de prevención.

Objetivos Específicos

- Describir las diferentes estrategias de prevención para *B.pertussis*: vacunación en la embarazada, cooconing, vacunación de personal de salud y adolescentes.
- Revisar la bibliografía publicada sobre las diferentes estrategias de prevención, que cumplan con los criterios de inclusión establecidos.
- Evaluar la efectividad de la vacunación contra *B. pertussis* en embarazadas tomando como variables: mortalidad en menores de 6 meses, incidencia de tos convulsa en menores de 6 meses e inmunidad mediada por anticuerpos en recién nacidos de madres vacunadas.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos publicados en bases de datos como Pubmed, Lilacs y Scielo, con las siguientes palabras claves: *whooping cough* [AND] *prevention strategies*, [AND] *mortality* [AND] *vaccine* [AND] *pregnancy* [AND] *control disease*. La búsqueda estuvo limitada al acceso gratuito en texto completo, publicaciones en inglés y/o español en un periodo de 10 años incluyendo artículos publicados entre 15/7/2004 – 15/7/2014. Como criterio de inclusión se tomaron estudios observacionales o experimentales ya sea transversales o longitudinales, excluyendo revisiones sistemáticas.

Resultados

Se obtuvieron 130 artículos de los cuales 30 se seleccionaron para revisar, considerando útiles aquellos que cumplían con los criterios de inclusión antes citados y que incluían las variables preestablecidas, como mortalidad en menores de 6 meses, incidencia de tos convulsa en menores de 6 meses e inmunidad mediada por anticuerpos en recién nacidos de madres vacunadas.

La mayoría de los estudios analizados incluyeron escasa cantidad de pacientes y en muchos de ellos no se realizó cálculo del tamaño muestral. En la determinación de la muestra deben tomarse en cuenta los siguientes aspectos: la prevalencia de la enfermedad, los errores alfa y beta y la homogeneidad de las poblaciones participantes.

Se revisaron seis estudios para evaluar la incidencia y la morbi-mortalidad de la tos convulsa, de los cuales cinco correspondían a estudios descriptivos observacionales, uno de ellos correspondía a un estudio de cohortes prospectivo.

Los seis estudios evidenciaron que la incidencia de la infección por *B.pertussis* era mayor en aquellos infantes menores a 6 meses. En su mayoría, se trataba de lactantes con un esquema de vacunación incompleto para *B.pertussis*, siendo el promedio de dosis recibidas entre 0 a 2.

La severidad de la infección era mayor en este grupo etario evidenciada por los ingresos a una unidad de cuidados intensivos. Se objetivó que este parámetro era mayor en los casos de lactantes menores a cuatro meses comparados con otros grupos etarios.

La letalidad de la infección también era mayor en el grupo de lactantes menores a 4 meses, dándose el mayor número de muertes en la franja de edad de 0 a 4 meses.

Vacunación en el personal de salud

Un estudio realizado por Greer y colaboradores, en donde se utilizó un modelo Markov para calcular la costo/efectividad de la vacunación en el personal de salud de una unidad pediátrica, demostró que la implementación de un programa laboral de vacunación es costo/efectivo para prevenir la morbilidad y mortalidad en aquellos pacientes que se encuentran en riesgo de contraer la enfermedad por *B. pertussis*⁶.

Calugar y colaboradores obtuvieron resultados similares al realizar un estudio en el que se determinaron los costos en relación con los beneficios de la inmunización del personal de salud con una dosis refuerzo de Tdap, frente a un brote de tos convulsa nosocomial. Los costos fueron determinados mediante entrevistas al personal de Control de Infecciones, entrevistas al personal de salud y revisión de registros de facturación, posteriormente se procesaron los datos mediante un modelo probabilístico. El estudio determinó que un solo brote de tos ferina nosocomial dio lugar a la interrupción de actividades, lo que resultó en la aparición de costos extras para el hospital y los trabajadores sanitarios. De acuerdo a los resultados, los investigadores recomiendan la vacunación con una dosis de Tdap en todo el personal sanitario que pueda estar en contacto con pacientes infectados con *B.pertussis*⁷.

En un estudio realizado posteriormente por Greer y colaboradores, se realizó un modelo de simulación escolástico basado en el agente para examinar el impacto de una dosis de Tdap en el personal de salud como estrategia para prevenir la transmisión de *B.pertussis* en las unidades pediátricas. Los resultados demostraron que la vacunación en el personal de salud con una dosis refuerzo de Tdap, tenía un impacto significativo en la prevención del brote de la enfermedad entre los pacientes más vulnerables, incluso cuando sólo un pequeño grupo de personal sanitario era vacunado. De acuerdo con el modelo, administrar una dosis de la vacuna en el personal de salud disminuía la probabilidad de la aparición de un brote desde el 49% sin vacunación, al 32% si el 25% del personal era vacunado⁸.

Cocooning

En el periodo analizado se identificaron 20 estudios que evaluaron la aplicación de la estrategia *cocooning* como prevención de tos convulsa en lactantes menores de 6 meses. Tres de ellos cumplieron con los criterios de inclusión. En el estudio de Danuta M y colaboradores se evaluó el número necesario a vacunar (NNV) basado en datos epidemiológicos actualizados en 2 de las mayores provincias de Canadá, Québec en Canadá oriental con una población de ~7.4 millones y una media de nacimientos de ~ 85 000 y BC en la costa occidental con una población de ~4,5 millones y una media de nacimientos de ~ 40 000. El NNV para el programa *cocooning* se derivó como el inverso de la reducción del riesgo absoluto (RRA) para hospitalización relacionada con la tos ferina, la admisión en la Unidad de Cuidados intensivo y la muerte, multiplicada por 2 padres. La RRA es el producto del riesgo infante-padre y el padre vacunado en la prevención de este riesgo. Lo que recomiendan en este estudio sobre el programa *cocooning* es que, depende crucialmente del contexto epidemiológico local en el que este propuesto⁹.

Cecilia Perret y colaboradores, durante 2003 y 2004 evaluaron 10 lactantes \leq 6 meses que se hospitalizaron con diagnóstico confirmado de coqueluche en dos hospitales pediátricos de Santiago. Se aplicó una encuesta a los miembros del grupo familiar que vivían bajo el mismo techo sobre características demográficas y presencia de síntomas respiratorios. A cada uno de los contactos se les efectuó un hisopado nasofaríngeo para la identificación de *B. pertussis* mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El estudio logró demostrar que la fuente de infección en 80% de los lactantes se encontraba en el interior de su grupo familiar, fundamentalmente adultos de entre 16 y 65 años, confirmando la pérdida de la protección de la vacuna con el tiempo. La transmisión intrafamiliar de *B. pertussis* es elevada con tasas de ataque intrafamiliar tan altas como 83%^{7,8}. Este estudio confirma en Chile el rol de los adolescentes y adultos intrafamiliares, especialmente padres y abuelos, como fuente de coqueluche en los lactantes pequeños¹⁰.

Vacunación en los adolescentes

L. Coudeville, y colaboradores evaluaron el impacto de las diferentes estrategias de vacunación contra la tos ferina usando un modelo compartimental dinámico capaz de considerar la transmisión de la misma.

En resumen, el modelo estratifica la población de Estados Unidos en 50 grupos de edad y los compartimenta en tres principales estados: susceptibles, total o parcialmente inmunes e infectados. El estado infeccioso se divide en típico, leve y asintomático.

El modelo predice que la adición de una dosis de refuerzo para adolescentes genera una reducción en la incidencia global de Pertussis sintomática, desde 400 a menos de 90 por 100,000 personas/año. Sin embargo este resultado tiende a descender a largo plazo, ya que la edad promedio de infección aumenta y la inmunidad en los adolescentes desciende, se predice que para el 2060 la incidencia global de pertussis será de 450x100,000 personas/año¹¹.

A. Carvalho Freitas y colaboradores propusieron y construyeron un modelo, sobre la base clásica de (SIR) individuo (susceptible – infectado – retirado)

Se trata de un modelo dinámico, estacionario, dependiente de la edad, compartimental, diseñado para evaluar la dinámica de tos ferina entre los grupos de edad, en diferentes escenarios de vacunación de refuerzo contra la tos ferina a los 12 y 20 años en la ciudad de São Paulo.

Sus resultados fueron que un único refuerzo adolescente puede proporcionar una reducción sustancial de la incidencia global de pertussis y puede contribuir especialmente con la reducción de la enfermedad en los lactantes. La vacunación de refuerzo de 12 años de edad requeriría una cobertura del 90% para lograr una reducción, que en su mayoría se observa entre adolescentes¹².

J. Lavine y colaboradores investigaron el rol de los adolescentes y adultos en cuanto a la infección de los recién nacidos, investigando el tiempo de los casos en los diferentes grupos.

Se encontró que la distribución por edades durante las epidemias difería significativamente de la distribución general de edad. En particular, los adolescentes (edades 10-19 años) estaban sobre-representados en las epidemias, con la proporción de casos de adolescentes durante las epidemias de aproximadamente el doble que la de los niños y una tercera vez tanto como la de los adultos. El análisis de la estacionalidad por edad mostró que los casos en los recién nacidos, no se asociaron con el pico de invierno en los casos en adolescentes. En su lugar, tanto para *B.pertussis* y *B.parapertussis* los recién nacidos y los niños pequeños tenían su número máximo de casos en el verano (julio-septiembre), que precede a la subida de adolescentes, lo que sugiere que estos pueden representar cadenas de transmisión independientes¹³.

Vacunación en la embarazada

De la búsqueda en referencia a vacunación contra *B. pertussis* en la embarazada se obtuvieron 39 artículos de los cuales 9 cumplían con los criterios de inclusión, dentro de ellos 4 trataba sobre las variables a tomar en cuenta en esta revisión. Uno de ellos aborda las variables incidencia y mortalidad y 3 sero-prevalencia de anticuerpos IgG contra *B. pertussis*. Andrew Terranella y cols. realizaron un estudio de cohorte de 1 año de duración, evaluando casos de pertussis, hospitalizaciones y muertes causada por dicha infección en nacidos en el año 2009, EEUU (n: 4131019). Se consideraron 3 grupos de seguimiento dependiendo de la estrategia utilizada para la prevención de pertussis: vacunación en la embarazada, vacunación postparto y estrategia *cocooning* (limitada a madre luego del parto, padre y un abuelo). Como resultado obtuvieron que las tres estrategias lograron una baja en la incidencia de la enfermedad en lactantes, y disminución en la mortalidad comparando con datos basales epidemiológicos.

Es de destacar que la estrategia de vacunación en la embarazada tuvo un mayor impacto descendiendo la incidencia en un 33% y la mortalidad en un 49%, en segundo lugar la estrategia *cocooning* limitada, en la cual se vio una reducción de 32% en la incidencia y 29% en la mortalidad y por último la vacunación postparto, obteniendo una disminución de 20% en incidencia y 16% en mortalidad¹⁶.

C. Mary Healy y cols. realizaron un estudio observacional entre Junio 2009 y Mayo 2011, donde se incluyeron pares de madres-recién nacidos mayores de 37 semanas de gestación, cuyo parto tuvo lugar en BTGH (Ben Taub General Hospital) de Houston, Texas. Dentro de los criterios de inclusión, la madre debía haber recibido la vacuna Tdap hasta 2 años previos. Se tomaron muestras de sangre materna y sangre procedente del cordón al momento del parto y se realizó ELISA para IgG contra pertussis. Obtuvieron muestras de 105 parejas madres – recién nacido que habían recibido la vacuna. En promedio la inmunización fue realizada 13,7 meses previos al parto. Sólo 19 mujeres de las 105 (18%) recibió la vacuna durante el embarazo; en promedio 9,3 semanas antes del parto. 14 de las 19 (76%) recibieron la vacuna durante el primer trimestre, y 11 de las 14 la recibieron antes de las 6 semanas de gestación. Como resultado no hubo diferencias significativas de anticuerpos IgG contra pertussis entre sangre del cordón de niños nacidos de madres vacunadas antes / durante el embarazo¹⁴ (16,7-17,3 ELISA units respectivamente). Richard M. de Voer y cols realizaron un estudio transversal en donde determinaron la concentración de anticuerpos contra pertussis, entre otras infecciones, en parejas de madres – recién nacidos tomando muestras de sangre materna y del cordón umbilical en el momento del parto. La población incluida fue mujeres embarazadas que dieron a luz en el Hospital Groene Hart en Gouda, Netherlands entre 2004 – 2006. Participaron en el estudio 197 mujeres; se cuantificó mediante ELISA e inmunofluorescencia anticuerpos IgG contra pertussis, específicamente contra 3 antígenos: toxina pertussis (Ptx), hemaglutinina filamentosa (FHA) y pertactina (Prn). Los resultados obtenidos fueron: en suero materno 9.9, 21.5, 13.5 unidades ELISA y en suero del cordón: 16.2, 34.8, 17.7 UE respectivamente.

Los resultados mostraron que la concentración de anticuerpos a nivel materno era baja, pero la transmisión vertical de IgG fue buena, siendo de hasta 160%¹⁵. Bernard Gonik y cols. realizaron un estudio similar al anterior, obteniendo resultados similares. Utilizando la misma metodología, se obtuvieron niveles detectables de toxina pertussis (PT), hemaglutinina filametosa (FHA), y pertactina (PRN) en 34,7%, 95% y 80,2% respectivamente y niveles de anticuerpos en sangre del cordón en 44.6%, 93.2%, y 80.6% respectivamente¹⁷.

En referencia a la seguridad de la vacuna en la embarazada, revisamos un estudio de cohorte realizado por K. Donegan y cols. en el cual se realizó un seguimiento a embarazadas, que habían recibido la vacuna durante el tercer trimestre. Dicho estudio no mostró evidencia de que la vacuna administrada en el embarazo aumentara el riesgo de muerte fetal, muerte maternal y/o muerte neonatal, parto pretermino, pre-eclampsia y/o eclampsia, ruptura uterina, hemorragia, placenta previa, necesidad de cesárea, bajo peso al nacer, falla renal neonatal ni de cualquier otro evento que pueda ocurrir durante el embarazo¹⁸.

Discusión

Fueron revisadas las siguientes estrategias de prevención por infección por *B. pertussis* en lactantes: vacunación en personal de salud, *cocooning*, vacunación en adolescentes y vacunación de mujeres embarazadas.

A pesar de la amplia prevalencia e incidencia de la tos convulsa en menores de 6 meses, la evidencia disponible sobre las estrategias de prevención, es escasa y de calidad variable. La mayoría de los estudios disponibles evalúan variables subrogadas y no de mayor relevancia como morbilidad y mortalidad. En general, las variables miden costo eficacia, incidencia, concentración de anticuerpos, número necesario a vacunar y periodo de tiempo de la infección. Siendo la mortalidad la variable dura de mayor trascendencia, disponer de estrategias que influyan positivamente sobre esta variable, permitiría disminuir las complicaciones por *B. pertussis*.

En cuanto a la vacunación del personal de salud, la evidencia publicada ha demostrado que es costo/efectiva a la hora de prevenir la morbilidad y complicaciones en lactantes susceptibles a la enfermedad por *B. Pertussis*. Sin embargo, se requieren nuevos estudios para continuar evaluando ésta estrategia. Su uso puede complementarse con otras estrategias de prevención, como la vacunación en la embarazada, disminuyendo así la transmisión de *B. pertussis* a menores vulnerables no inmunizados.

La evidencia disponible no mostró beneficio significativo de la estrategia *cocooning*.

Para la aplicación de dicha estrategia, es imprescindible tener en cuenta la epidemiología local. En el contexto actual de Uruguay con baja incidencia de tos ferina, se podría decir que el programa *cocooning* parental debería ser revisado y estudiado en profundidad, ya que requiere un uso intensivo de recursos para la prevención de consecuencias graves de tos ferina en la infancia temprana.

Sin embargo, países de la región que se encontraran atravesando un brote de la infección por *B. pertussis*, podrían verse beneficiados por la estrategia mencionada. Si bien los estudios revisados demuestran que los padres, estarían dispuestos a vacunarse para prevenir la transmisión de una enfermedad infecciosa a sus hijos, comparado con la estrategia de vacunación en la embarazada, creemos que la aplicación de *cocooning*, podría tener como limitante el hecho de la captación de los padres para la administración de la vacuna, así como también consideramos que la implementación de esta estrategia, como política de salud, presentaría más dificultades en su implementación, ya que a diferencia de las embarazadas, no es necesario que los adultos concurren a un control de salud reglamentario¹⁹.

Es sabido que la estrategia de vacunación en los adolescentes se utiliza actualmente en nuestro país; la evidencia científica demuestra que la misma reduce la incidencia de tos ferina siempre y cuando las tasas de vacunación sean elevadas (mayores al 90%¹¹); debido a la necesidad de una cobertura tan alta como la mencionada, esta estrategia solo sería beneficiosa en los casos de países con índices de vacunación elevados. En adición, se cree que los adolescentes y los lactantes poseen cadenas de transmisión independientes, ya que la infección en los últimos precede a la infección en adolescentes, siendo los picos de incidencia en verano para lactantes y en invierno para adolescentes¹².

Varios países, incluidos Estados Unidos, Holanda, y otros países Europeos, así como asociaciones y comités como Centers for Disease Control and Prevention y Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), recomiendan administrar la vacuna Tdap en mujeres embarazadas durante el último trimestre de embarazo, sobre todo luego de las 28 semanas de gestación. Sin embargo no hay suficiente evidencia en cuanto a su seguridad, efectividad e impacto en la incidencia y en la mortalidad en lactantes. De los artículos citados anteriormente, 3 estudian la seroprevalencia y coinciden en que la transmisión vertical de anticuerpos IgG contra *B. pertussis* es buena, y que a mayor cantidad de anticuerpos en suero materno, mayor es

la concentración alcanzada en el cordón umbilical en el momento del parto, presentando una relación directamente proporcional. Por ende, es lógico pensar que si se logra alcanzar mayores títulos de anticuerpos en el suero materno al momento del parto mayor será la protección transmitida al recién nacido. Si bien no hay estudios comparen la transmisión de anticuerpos en recién nacidos de mujeres no vacunadas o vacunadas antes de las 28 semanas, con madres vacunadas luego de la semana 28; los estudios accesibles evidencian que a mayor títulos de AC en suero materno, mayor era el título alcanzado en el cordón umbilical. De esto se desprende que, por un lado la transmisión vía placentaria es mayor en el último trimestre, y por otro lado, que cuanto más cercano al parto se administre la vacuna, el título alcanzado de AC en suero materno al momento del parto será mayor, y por ende, mayor el título alcanzado en el neonato.

En cuanto al impacto de la vacunación en la embarazada en la incidencia y mortalidad, solo fue encontrado un estudio realizado por A. Terranella que compara dicha estrategia con la vacunación en el posparto y la estrategia *cocooning*. El mismo demuestra que la vacunación en la embarazada tiene un mayor impacto descendiendo en mayor medida (33%) la incidencia y la mortalidad (49%), comparándolo con dichas estrategias¹⁶.

Conclusiones

En cuanto al personal de salud, la evidencia aportada por los estudios mencionados apoya claramente las recomendaciones actuales del Comité Asesor en Prácticas de Inmunización ²⁰(ACIP); la vacunación del personal de salud es una estrategia efectiva a la hora de la prevención de los casos de tos convulsa en los infantes más vulnerables, como son aquellos menores a los 12 meses de edad.

Es claro que al aumentar el porcentaje de cobertura, los resultados son aún mejores, pero la vacunación es efectiva aun cuando el grupo de personal vacunado es relativamente pequeño.

Acerca de la estrategia *cocooning* se evidenció que para su aplicación, los costos superarían ampliamente los beneficios de la misma. Cabe destacar el rol fundamental de la epidemiología local para considerar a esta como una política de salud, ya que en regiones con baja incidencia, no resultaría costo efectiva.

Si bien la vacunación en adolescentes es una de las estrategias que se utilizan en nuestro medio y con una tasa de vacunación de 90-95%, los resultados provenientes de la sección de artículos revisados concluyen que la estrategia de vacunación en las embarazadas es más efectiva a la hora de prevenir los casos de tos convulsa en menores no inmunizados cuando se compara con la vacunación de los adolescentes. Igualmente, se cree, que estas estrategias podrían ser complementarias, es en la atención al adolescente donde el cuerpo médico debe hacer énfasis. Aunque la evidencia publicada en cuanto a la seguridad de la vacuna es escasa, los artículos publicados hasta la fecha, concuerdan que la administración de la vacuna es segura siendo administrada luego de la semana 28 de gestación sin mostrar un aumento del riesgo de ningún tipo de evento adverso durante el embarazo, parto o puerperio inmediato. Todos los artículos publicados hasta el momento coinciden en que la estrategia de vacunación en la embarazada es efectiva y accesible en cuanto al control de

su administración, ya que la mayoría de las embarazadas poseen un buen control obstétrico.

En cuanto al impacto en incidencia y mortalidad en lactantes, la vacunación en la embarazada generaría mayores descensos tanto en la incidencia, como en la mortalidad si la comparamos con las demás estrategias.

Referencias Bibliográficas

- 1- *Temas de Bacteriología y Virología Médica*. Departamento de Bacteriología y Virología. Facultad de Medicina. UdelaR. 3era. Ed. Montevideo: Oficina del Libro, 2008.
- 2- Ministerio de Salud Pública. Dirección General de Salud, División Epidemiología. *Informe de Actualización, Situación Tos Convulsa*. 18 Set (2012), Montevideo.
- 3- Kliegman R., Behrman R. *Nelson Tratado de Pediatría*. Vol 1. 18va edición. Madrid: Elsevier, 2004.
- 4- Pesco P, Bergero M. *Assessment of pertussis vaccination strategies using a mathematical model of disease transmission*. Arch Arg Ped. 2013; 111(5).
- 5- Quian J. *Tos ferina: vieja enfermedad, nuevos desafíos*. Rev Biomed. 2012; 7 (3): 22-27.
- 6- Greer A, David N. *Use of models to identify cost-effective interventions: pertussis vaccination for pediatric health care workers*. Ped. 2011; 128 (3): 591-e599.
- 7- Calugar A., Ortega-Sánchez IR. *Nosocomial Pertussis: Costs of an Outbreak and Benefits of Vaccinating Health Care Workers*. Clin Infect Dis. 2006; 42 (7):981-988.
- 8- Greer A, David N. *Keeping Vulnerable Children Safe from Pertussis: Preventing Nosocomial Pertussis Transmission in the Neonatal Intensive Care Unit*. Infe Con and Hosp Ep. 2009; 30(11): 1084-1089.
- 9- Danuta M, Naveed Z. *The Number Needed to Vaccinate to Prevent Infant Pertussis Hospitalization and Death Through Parent Cocoon Immunization*. Clin Infect Dis. 2012; 54 (3):318-327.
- 10- Perret C, Viviani T. *Fuente de infección de Bordetella pertussis en lactantes hospitalizados por coqueluche*. Rev Med Chi. 2011; 139: 448-454.
- 11- Coudeville.L. Van Rie. A. *Adult Vaccination Strategies for the Control of Pertussis in the United States: An Economic Evaluation Including the Dynamic Population Effects*. PLoS One. 2009; 4(7):62-84.

- 12- Carvalho.A Okano.V. *Pertussis booster vaccine for adolescents and young adults in São Paulo, Brazil*. Rev Saú Púb. 2011; 45(6):1062-71
- 13- Lavine. J. Broutin.H. *Imperfect vaccine-induced immunity and whooping cough transmission to infants*. Vaccine. 2010; 29(1): 11–16.
- 14- Healy C, Rench M. *Importance of Timing of Maternal Combined Tetanus, Diphtheria, and Acellular pertussis (Tdap) Immunization and Protection of Young Infants*. Clin Infect Dis. 2013; 56 (4): 539-544.
- 15- De Voer R, van der Klis F. *Seroprevalence and Placental Transportation of Maternal Antibodies Specific for Neisseria meningitidis Serogroup C, Haemophilus influenzae Type B, Diphtheria, Tetanus, and Pertussis*. Clin Infect Dis. 2009; 49 (1): 58-64.
- 16- Terranella A, Beeler G. *Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: A decision analysis*. Ped. 2013; 131 (6):1748 -1756.
- 17- Gonik B. Puder K. *Seroprevalence of Bordetella pertussis antibodies in mothers and their newborn infants*. Inf Dis in Obs and Gyn. 2005; 13(2): 59–61.
- 18- Donegan K, King B. *Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study*. BMJ. 2014; 349: 4219.
- 19- Ellen J, James E. *A cross sectional survey of attitudes, awareness and uptake of the parental pertussis booster vaccine as part of a cocooning strategy, Victoria, Australia*. BMC Public Health. 2013; 13: 676.
- 20- Kretsinger K., Broder K. *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*. Recommendations and Reports, December 15, 2006 / 55(RR17);1-33.

Agradecimientos: Prof. Dr. Gustavo Giachetto.