

DIFTERIA-TÉTANO-PERTUSIS

Adelfa Betancourt (1)

Luis Echezuría (2)

RESUMEN

Los componentes de la vacuna contra la Difteria, Tétanos y Tosferina a células completas (DTP) fueron integrados a mediados de la década de los años 40 e igualmente, fue administrada en forma masiva, llevando virtualmente a la eliminación de la difteria. Posteriormente, a partir de 1991, el Toxoide Diftérico y el Tetánico se combinan con la vacuna acelular contra la tosferina, ya que no contiene células completas de *B. pertussis*, sino solo unas cuantas proteínas antigénicas (DTPa). En los últimos 10 años se ha observado aumento de los casos de tosferina en niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes. La presentación de tosferina a estas edades es atípica, de difícil diagnóstico, no son adecuadamente tratadas y conforman grupos que actúan como reservorios de la enfermedad, que favorecen la transmisión de la *B. pertussis* a los niños de menor edad. Con la aprobación en 2005 de la vacuna dTpa, se puede completar el esquema de vacunación o administrar como dosis de refuerzo desde los 7 años de edad, a las embarazadas a partir de las 20 semanas de gestación y en el puerperio. Con esta estrategia se logrará la disminución en la aparición de nuevos casos de tosferina. Es bueno recordar que, ni la infección natural, ni la vacunación con un esquema completo, confieren inmunidad permanente.

Palabras clave: Vacuna triple bacteriana, Difteria, Tétanos, Pertusis acelular

SUMMARY

The components of whole cell vaccine against Diphtheria, Tetanus and Pertussis (DTP) were integrated during the mid years 40. The vaccine was also massively administered leading to the virtually elimination of diphtheria. Later, after 1991 diphtheric and tetanic toxoids were combined with the acellular vaccine against pertussis, since it does not contain whole cells of *B. pertussis*, but only some antigenic proteins (DTPa). During the last 10 years an increase in Pertussis cases has occurred in elder children, adolescents and young adults. The clinical presentation of Pertussis at these ages is atypical, the disease is difficult to diagnose, patients are not treated adequately and therefore constitute groups that act as reservoirs of the disease, and favor the transmission of *B. pertussis* to small children. With the approval in 2005 of the vaccine dTpa, the vaccination scheme may be completed, or a booster dose may be administered from 7 years of age, or during pregnancy after 20 weeks of gestation or during puerperium. The appearance of new cases of pertussis may be avoided with this strategy. It should be remembered that, neither natural infection, nor the vaccination with a complete scheme, confers permanent immunity.

Key words: Bacterial triple vaccine, Diphtheria, Tetanus, Acellular Pertussis

DIFTERIA

Esta enfermedad tiene distribución universal, pero su incidencia ha disminuido considerablemente en países con actividades permanentes de vacunación. Presenta un descenso importante en la región de las Américas como resultado de la administración de la vacuna Difteria-Tétano-Pertusis (DTP) en forma masiva en las décadas cuarenta y cincuenta del siglo XX; fue virtualmente eliminada desde 1970. Sin embargo, en las Américas se notificaron 6.857 casos en 1978, y 100 en el año 2000; mientras que en Colombia, solo 12 casos. En 2005, hubo un brote importante en República Dominicana y Haití con más de 400 casos y una tasa de letalidad muy alta de 47% (1).

En Venezuela, de una tasa de 3/100.000 habitantes pasó a 0 casos en 1993. En 1992, fue notificado y confirmado el ul-

timo caso en un niño sin antecedentes de vacunación (2).

La difteria es una enfermedad inmunoprevenible y su reservorio exclusivo es el humano. Las edades más afectadas son la pediátrica y adultos jóvenes con esquemas incompletos o sin vacunar. En menores de un año las presentaciones más frecuentes son nasal y faríngea, y en los mayores se observan las formas fauciales.

Vacunación

La vacunación universal con Toxoide diftérico constituye la única medida eficaz de erradicación. La vacunación se hace con preparados que contienen toxoide tetánico. La utilidad de la vacunación con toxoides diftéricos se prueba por la infrecuencia con que surge la enfermedad, en países en los cuales se han alcanzado cifras altas de vacunación con este preparado (3).

Composición antigénica

El toxoide diftérico se produce por crecimiento del *Corynebacterium, diphtheriae* toxigénico en medio líquido. El filtrado resultante se inactiva con formaldehído para convertir la toxina en toxoide. Este toxoide se presenta adsorbido en sales de aluminio y conservado en timerosal (3).

- (1) Adelfa Bethancourt, Pediatra-Epidemióloga, ex jefa del Programa Nacional Inmunizaciones MSAS Rafael Narvaez Ramos
 (2) Pediatra- Epidemiólogo, profesor Asociado UCV, presidente Capítulo Epidemiología y Salud Pública de la SVPP, ex director de Epidemiología y Programas MSAS), Asesor en inmunizaciones OPS.

Autor correspondiente: Adelfa Betancourt adelfa.betancourt@yahoo.com

TÉTANOS

El tétanos es responsable de más de un millón de muertes al año, aun cuando es una enfermedad prevenible y que puede ser controlada por vacunación. La mayor parte de esta enfermedad se reporta en países en desarrollo, pues su incidencia está relacionada con las condiciones socio-culturales (esquema de inmunización inadecuado), higiénico-sanitaria (personas no vacunadas) y con el estado inmunitario de la población (1).

La mejor atención prenatal y la vacunación de la mujer embarazada han permitido una reducción considerable del tétanos. En 1999 solo se notificaron cuatro casos de tétanos neonatal, para una tasa de 0,01/1000 nacidos vivos y 5 casos en otras edades, para una tasa de 0,26/100.000 habitantes (3).

Se estima que el total de defunciones por tétanos neonatal sobrepasa los 500.000 casos al año a nivel mundial (1).

La vacuna antitetánica es un compuesto proteico obtenido a partir de la toxina tetánica, modificado por la acción del calor y del formol(toxoide 0 anatoxina). Para la vacunación se utilizan los preparados adsorbidos(toxoide tetánico purificado y adsorbido en hidróxido o fosfato de aluminio), con menores reacciones adversas y mayor capacidad antigénica. Pueden contener timerosal como conservante.(3)

TOSFERINA

Existen evidencias de que el drástico aumento de la tosferina en los Países Bajos está asociado temporalmente con la aparición de cepa de *Bordetella pertussis* (Bp) portadora de un nuevo alelo promotor de la toxina pertusis, es decir, que hay mayor producción de toxina (PTX). Los datos epidemiológicos sugieren que las cepas son más virulentas en los humanos, se discute si estos cambios en la ecología de la BP tienen importancia en la transmisión. (6)

Cada año mueren cerca de 300.000 personas, principalmente niños pequeños no vacunados, que se complican con hipertensión pulmonar intratable (4).

Bp es un patógeno de distribución universal y el ser humano es el único reservorio. Es una enfermedad altamente contagiosa que se transmite por secreciones respiratorias, con una tasa de ataque secundaria que puede alcanzar el 100% en contactos directos susceptibles. La transmisión del agente es máxima en el período catarral y durante las dos primeras semanas desde el inicio de la tos (4).

La tos ferina puede afectar a todos los grupos etáreos, sin embargo, existe un claro predominio en la edad pediátrica, especialmente en el grupo de 0 a 4 años de edad. En los menores de 1 año se observan las tasas de incidencia más elevadas, con cuadros clínicos graves. En la última década se ha observado un aumento de casos en niños mayores, adolescentes y algunos adultos jóvenes. Esto es debido a que en esta edad las formas son atípicas, de difícil diagnóstico, no son adecuadamente medicadas, estos grupos conforman el reservorio de la enfermedad y favorecen la transmisión a los niños de menor edad (1).

Causas asociadas al resurgimiento de la tosferina en grupo de mayor edad

- Coberturas vacunales no adecuadas.
- Disminución de los anticuerpos, inmunidad específica, después de la enfermedad natural o posvacunación, lo cual ocurre después de unos 5 años, a partir del último refuerzo de la vacuna con el aumento del número de susceptibles y que son fuente de infección para los grupos de menor edad.
- Eficacia vacunal con 3ra dosis, va de 70 a 90%, lo cual mantiene un grupo de susceptibles a pesar de estar vacunado.
- Cuadro clínico atípico sin diagnóstico o diagnóstico tardío, con el cambio de afectación de la edad.
- Nuevas cepas de *Bordetella pertussis* antigénicamente diferentes a la cepa vacunal.
- Generalización del uso de la biología molecular ha influido en el aumento de diagnóstico de laboratorio.

Composición antigénica de la vacuna

Se componen de suspensiones de *B. pertussis* inactivadas por calor, formaldehído o glutaraldehído y adsorbidas en hidróxido o fosfato de aluminio. Se presentan en forma combinada con los toxoides tetánico y diftérico (DTP), aunque existen otras vacunas combinadas a otros antígenos como Hepatitis B, *Haemophilus influenzae* (3).

Vacuna de Pertussis acelular (Pa)

La identificación de los componentes de la *B. pertussis* que inducen inmunidad protectora supuso un gran avance en el desarrollo de vacunas acelulares. Estas vacunas se componen básicamente de TP, HAF, pertactina y fimbrias 2 y 3, purificadas e inactivadas (3).

En otros países del mundo hay diferentes tipos de vacunas acelulares, con 2 o 3 componentes antigénicos, las cuales no están disponibles en Venezuela (3).

Vacunas acelulares para adolescentes y adultos (dTpa) (3)

Su característica esencial es la menor carga antigénica de antígenos vacunales frente a la *B. pertussis* en comparación con los preparados pediátricos. Se presentan en forma combinada con los toxoides tetánico y diftérico con formulación para adultos (3).

Los preparados comerciales son tricompuestos, pues contienen TP, HFA y pertactina y, su contenido antigénico es una tercera parte de su equivalente pediátrico. Los estudios de inmunogenicidad muestra una respuesta booster en más del 90% de los vacunados, al alcanzar unas concentraciones de anticuerpo más elevada que las observadas después de la primo vacunación. Su reactogenicidad es similar a la observada con las vacunas DT. Los síntomas locales son los más frecuentes y el dolor en el lugar de la inyección es el más descrito (3).

En abril de 2005 la FDA aprobó dos vacunas para adolescentes y adultos Boostrix® (GSK) y Adacel® (Sanofi-Pasteur) (3).

Varios estudios señalan que la eficacia de las vacunas acelulares es comparable a la de las vacunas de células enteras, tanto en la primo vacunación como en las revacunaciones. La reactogenicidad de estas es mucho menor, lo que permite desarrollar nuevas estrategias para la inmunización de adultos y adolescentes, además de ser un sustituto válido de la pertussis, en especial para la cuarta y quinta dosis en niños, debido a que se ha demostrado que la reactogenicidad aumenta con la edad (3).

La inmunidad disminuye con el tiempo, no prolongándose más allá de 12 años después de la administración de la última dosis de vacuna (3).

Recomendaciones actuales de dTpa (3,4)

- a.- Niños que no han recibido esquema de vacunación a los 7 años de edad deben cumplirlo con sus tres dosis, una de ellas debe ser con dTpa y las restantes con dT. Niños o adolescentes con esquema incompleto debe recibir dTpa.
- b.- Estrategia capullo: Vacunación de las madres en el posparto inmediato y de ambos padres, dado que la madre, padre o incluso abuelos pueden ser fuente de transmisión para el neonato.
- c.- Desde junio de 2011, se recomienda administrar esta

vacuna en embarazadas a partir de la semana 20 de gestación, debido a que esta estrategia ha demostrado ser más costo-efectiva que la estrategia “capullo”.

Agente inmunizante

La vacuna triple DPT es una combinación de toxoides diftérico y tetánico purificado y una suspensión de bacilos muertos de Bp (inactivados por formalina o calor en fase 1). Esta mezcla es adsorbida con hidróxido o fosfato de aluminio (2).

Composición antigénica

- Toxoide diftérico: debe contener entre 10 y 30 Lf/ dosis y demostrar una potencia de 30 UI/dosis (método OMS) o 2UIA/ml de suero (método NIH)
- Toxoide tetánico: debe contener entre 5 y 30 Lf/dosis y demostrar una potencia de ≥40 UI/dosis (método OMS) o 2 UIA/ml de suero (método NIH)
- Bp: elaborada según criterios de OMS, en 1979 a partir de células completas. Con potencia de 4 UI y debe contener hasta 16 unidades opacimétricas de gérmenes muertos por dosis individual. En los últimos 20 años se desarrollaron vacunas acelulares protectoras y con menor porcentaje de efectos adversos; en 1981 se aprobaron las primeras vacunas acelulares. Las vacunas acelulares (Pa) pueden contener algunos de los siguientes componentes de Bp: TP (Toxina pertussis), HAF (Hemaglutinina filamentosa), Pn (Pertactina) y aglutinógenos de por lo menos dos tipos de fimbrias.

**Vacunas en Venezuela y esquema de administración
Presentaciones comerciales y Nombres comerciales
(Cuadros 1 y 2)**

Cuadro 1 (3)

Vacunas (laboratorio)	Composición	Presentación(dosis)	Conservación
InfarixHexa® (GSK)	Hexavalente (acelular) DTPa-HB-VP/Hib	Fco. amp. 0,5 mL	+2 °C a +8 °C No congelar
InfarixIPHib® (GSK)	Pentavalente (acelular) DTPa-VPI/Hib	Fco. amp. 0,5 mL	+2 °C a +8 °C No congelar
TitanrixHBHib® (GSK)	Pentavalente (celular) DTP-HB/Hib	Fco. amp. 0,5 mL	+2 °C a +8 °C No congelar
Pentact-Hib® (Sanofi-Pasteur)	Pentavalente (celular) DTP-VPI-Hib	Fco. amp. 0,5 mL	+2 °C a +8 °C No congelar
Pentaxim® (Sanofi-Pasteur)	Pentavalente (acelular) DTPa-VPI-Hib	Fco. amp. 0,5 mL	+2 °C a +8 °C No congelar
Tetraxim® (Sanofi-Pasteur)	Tetravalente (acelular) DTPa-VPI	Fco. amp. 0,5 mL	+2 °C a +8 °C No congelar
TetraCoq® (Sanofi-Pasteur)	Tetravalente (celular) DTP-VPI	Fco. amp. 0,5 mL	+2 °C a +8 °C No congelar
Adacel® (Sanofi-Pasteur)	Vacuna combinada de toxoides tetánico y diftérico adsorbidos con componente Pertussis.	Fco. amp. 0,5 mL	+2 °C a +8 °C No congelar
Boostrix® (GSK)	Vacuna combinada de toxoides tetánico y diftérico adsorbidos con componente Pertussis.	Fco. amp. 0,5 mL	+2 °C a +8 °C No congelar

Cuadro 2 (1)

Vacunas (laboratorio)	Composición	Presentación (dosis)	Conservación
DT-Vax/ DT Coq® (Sanofi-Pasteur)	Toxoide diftérico 30 UI Toxoide tetánico 60 UI	Fco. Amp. 0,5 mL (1 dosis)	+2 °C a +8 °C No congelar
Imovax dT®: adultos (Sanofi-Pasteur)	Toxoide diftérico 2lf Toxoide tetánico 10 lf	Fco. Amp. 0,5 mL (1 dosis)	+2 °C a +8 °C No congelar
DTP Coq® (Sanofi-Pasteur)	Toxoide diftérico 30 UI Toxoide tetánico 60 UI B. pertussis ≥ 4 UI Trimerosal 0,01% Hidroxido de aluminio	Fco. Amp. 0,5 mL (1 dosis)	+2 °C a +8 °C No congelar
Vacuna DTP (Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel)	Toxoide diftérico Toxoide tetánico B. pertussis 16 x 10 ⁹ Trimerosal 0,01% Hidroxido de aluminio	Fco. Amp. 5 mL (10 dosis)	+2 °C a +8 °C No congelar Proteger de la luz
Tritanrix® (GSK)	Toxoide diftérico Toxoide tetánico B. pertussis ≥ 3 UI Trimerosal 0,01% Hidroxido de aluminio	Fco. Amp. 0,5 mL (1 dosis)	+2 °C a +8 °C No congelar

CONCLUSIÓN

- Ni la infección natural, ni la vacunación con un esquema completo, confieren inmunidad a largo plazo o de por vida.
- Los niños que han padecido difteria, tétanos o infección por BP, confirmada por laboratorio, deben comenzar o continuar los esquemas de vacunación.
- Los niños que han padecido coqueluche presentan inmunidad para la enfermedad, se desconoce la duración de dicha inmunidad, por lo que se recomienda continuar con el esquema.

REFERENCIAS

1.- Manual de Vacunas de Latinoamérica. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE).

Manual de vacunas. Vacuna difteria, tétanos y tos ferina (DTP). GRAFILIA, SRL, 3ª Ed. Madrid, 2005. p.75-96.

2.- Manual de Vacunas. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría (SVPP). Manual de vacunas. Difteria, tétanos y tos ferina (DTP). Médica Panamericana. Caracas, 2008. p, 51-62.

3.- Red Book. Academia Americana de Pediatría. Informe del comité de Enfermedades Infecciosas. Elk Grove Village, IL 2006, pp.286-288.

4.- R. Feigin, J.D. Cherry (editores). Tratado de Infecciones en Pediatría. 3ra. edición. Mc Graw-Hill Interamericana. Mexico 2005, pp. 1343-1353.

5.- Gentile A. Bordetella pertussis infection. Arch Argent Pediatr 2010;108(1):78-81.

6.- Mooi FR, van Loo IH, van Gent M, He Q, Bart MJ, Heuvelman KJ, et al. Bordetella pertussis strains with increased toxin production associated with pertussis resurgents. Emerg Infect Dis 2009; 15 (8):1206-1213.