

INFORME DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE MEDICINA Y DE LA ASOCIACIÓN ARGENTINA DE MEDICINA RESPIRATORIA SOBRE LA INDICACIÓN DE LA VACUNA TRIPLE ACELULAR EN PACIENTES CON ASMA Y EPOC



Sergio Zunino [SAM y AAMR], Pascual Valdez [SAM], Alejandra Rosas [SAM], Marcelo Zylberman [SAM], Silvio Payaslián [SAM], Alejandro Schejtman [SAM], Adriana Romani [SAM], Luis Cámara [SAM], Alejandro José Videla [AAMR], Carlos Luna [AAMR], Alejandro Chirino [AAMR], Laura Pulido [AAMR]

21 de junio de 2022

¿Es un problema la tos ferina en adultos?

La tos ferina (tos convulsa, coqueluche) es una enfermedad altamente contagiosa de las vías respiratorias causada por la bacteria *Bordetella pertussis*. Aunque la prevalencia de la tos ferina es más alta en la infancia, se puede contraer a cualquier edad, e inclusive algunos estudios sugieren que la tos ferina en los adultos mayores y en aquellos con enfermedades crónicas puede generar aumento de costos, morbilidad y mortalidad.

Los adolescentes y los adultos con tos ferina suelen tener síntomas atípicos y pueden presentarse con tos persistente o con un cuadro leve. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2018 hubo 151.074 casos en todo el mundo, y en 2008 se comunicaron 89.000 muertes (OMS, 2018). En la actualidad, la vacunación sigue siendo la mejor estrategia disponible para combatir esta patología (Cho 2020).

En el adulto el diagnóstico es más difícil pues suele presentar síntomas inespecíficos (tos prolongada) o ser más leve, en especial en aquellos que fueron vacunados previamente en su infancia (Moraga 2015).

Una revisión de 34 estudios publicados (Macina 2021) que examinaron el vínculo entre la tos ferina y algunas condiciones de salud halló que:

- La tos ferina previa era más probable en pacientes con comorbilidad de base, en especial afecciones respiratorias como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

- Tener alguna comorbilidad previa aumenta el riesgo de tos ferina grave que podría requerir atención médica u hospitalización.
- La tos ferina exacerba varias comorbilidades previas, lo cual aumenta las internaciones.
- La tos ferina parece incrementar la probabilidad de algunas afecciones/enfermedades crónicas, en especial afecciones respiratorias como asma y EPOC.
- Las personas con asma o EPOC tienen mayor riesgo de infección por tos ferina y de tos ferina grave y/o de exacerbaciones de asma o EPOC.

La tos ferina en pacientes con asma o EPOC puede asociarse a complicaciones (Kandeil 2019, Wateska 2018) con aumento de los costos de atención médica (Buck 2017).

La tos ferina puede jugar un rol etiológico en otras enfermedades (Beaver 2009).

Los adultos mayores están más expuestos a contraer enfermedades infecciosas, ya sea por inmunización previa incompleta, inmunidad disminuida e inmunosenescencia (Macina 2021).

Cada vez hay más pruebas de que la tos ferina afecta a otras poblaciones además de la infantil. Un estudio (Tong 2020) en EE.UU. sugirió que el 59% de los casos registrados entre 2006 y 2015 fueron adolescentes y adultos; también se observó predominio en adultos en un estudio realizado en Países Bajos (van der Maas 2013).

El cuadro en adultos mayores puede asociarse a aumento de morbilidad, mortalidad y mayores costos económicos (Ridda 2012, Riffelmann 2006, Caro 2005, Mc-

Guinness 2013). Las complicaciones asociadas con la tos ferina en adolescentes y adultos no son infrecuentes e incluyen incontinencia urinaria, fractura costal, neumotórax, hernia inguinal, broncoaspiración, neumonía, convulsiones y otitis media (Rothstein 2005).

Hay otras publicaciones que hablan del deterioro en la calidad de vida (van Hoek 2014).

Es escasa la literatura centrada en tos ferina y las afecciones/enfermedades crónicas, existiendo una revisión centrada en las afecciones respiratorias en poblaciones “en riesgo” (Jenkins 2020).

Los adultos de 65 a 74 años y las personas de 75 años o más tienen hasta 4-6 veces mayor riesgo de hospitalizaciones relacionadas con la tos ferina que los adultos de 45 a 64 años (Viney 2007, Liu 2012).

La creciente incidencia de tos ferina en niños mayores, adolescentes y adultos, especialmente los que tienen más de 65 años de edad o comorbilidades y patologías como la EPOC, es motivo de especial preocupación (Blasi 2020).

Asma y EPOC como afecciones de base con riesgo de tos ferina, e impacto de la tos ferina en la progresión a asma y EPOC

Asma

Un estudio efectuado en Australia en 2006-2008 (Liu 2012) que incluyó a 263.094 adultos mayores de 45 años halló que, tras ajustar por edad, sexo y otros factores, los adultos con asma previa tenían más chance de recibir el diagnóstico de tos ferina que aquellos sin asma (riesgo relativo [RR 1,64]; intervalo de confianza del 95% [IC del 95%]: 1,06-2,55).

Otro estudio estadounidense de 2004-2005 (Capili 2012) con 223 casos de tos ferina y 5537 controles negativos encontró que el asma se asociaba con mayor riesgo de tos ferina (razón de posibilidades [odds ratio, OR] 1,73; IC del 95%: 1,12-2,67).

Un estudio canadiense (De Serres 2000) reveló que en un brote en 1998 hubo mayor prevalencia de asma en pacientes de 12 años o más con tos ferina clínica, y la tos ferina en pacientes con asma ocasionó mayor duración de la tos y más trastornos del sueño nocturno. Además, el 93% de los casos de tos ferina que antes usaban broncodilatadores en aerosol tuvieron que aumentar su medicación por esta causa.

Una revisión de casos de tos ferina (2011-2015) en siete estados de la Red del Programa de Infecciones Emergentes de EE.UU. (Mbayei 2019) encontró al menos una comorbilidad en el 32,6% (168/515) de los internados. Esto aumentó al 87,2% (102/117) en los hospitalizados de 21 años o más. En los adolescentes y adultos de 12 a 20 años, el 43,5% (10/23) tenía antecedentes de asma. Los adultos hospitalizados de 21 a 64 años y los adultos

mayores de 65 años o más con tos ferina tenían antecedentes de asma (26,3% y 26,8%, respectivamente).

Un análisis retrospectivo de las bases de datos de reclamos administrativos de EE.UU. (Buck 2017) en el período 2006-2014 registró un riesgo relativo de diagnóstico de pertussis de 3,96 (IC del 95%: 3,81-4,12) en personas con asma preexistente en comparación con personas sin asma. Los pacientes con tos ferina y asma preexistente fueron el 2,02%, en tanto que los pacientes con tos ferina sin asma fueron el 1,44%; los pacientes con asma y tos ferina tuvieron al menos una hospitalización relacionada con la tos ferina durante los seis meses posteriores al diagnóstico de tos ferina, generando mayores costos. A su vez, la proporción de pacientes con al menos una hospitalización por todas las causas en los seis meses posteriores al diagnóstico de tos ferina fue mayor en la cohorte de asma que en la cohorte sin asma.

Un estudio en Finlandia en 1999 (Harju 2006) que investigaba desencadenantes de exacerbaciones de asma, con casos y controles, halló que los individuos con tos ferina positiva tenían peores valores espirométricos y mayores síntomas que los asmáticos con tos ferina negativa.

Un estudio retrospectivo (2009-2018) (Bhavsar 2022) analizó el uso de recursos y los costos de la atención en pacientes con asma de más de 50 años con pertussis (reciente) y sin pertussis. De 687.105 personas, 346 tuvieron un evento de tos ferina informado. Se observaron aumentos en los meses siguientes en el uso de recursos y en los costos de atención en el grupo con pertussis (las visitas al departamento de emergencias, a médicos generales y las recetas de médicos de cabecera fueron más).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La revisión de los casos de tos ferina en 2011-2015 (Mbayei 2019) notificados en los siete estados de la Red del Programa de Infecciones Emergentes de EE.UU. informó que el 14,5% (11/76) de los adultos de 21 a 64 años y el 26,8% (11/41) de los adultos mayores de 65 años o más tenía antecedentes de EPOC.

El análisis retrospectivo de las bases de datos de reclamos administrativos de EE.UU. (Buck 2017) en el período 2006-2014 encontró que la incidencia de tos ferina diagnosticada fue mayor en los pacientes con EPOC con un riesgo relativo de 2,53 (IC del 95%: 2,40-2,68). Los pacientes con tos ferina y EPOC fueron el 4,08%, en tanto que los pacientes con tos ferina sin EPOC fueron 2,33%; los pacientes con EPOC y tos ferina tuvieron al menos una hospitalización relacionada con esta causa dentro de los seis meses posteriores al diagnóstico de tos ferina, lo cual aumentó los costos.

Un estudio de 90 casos con EPOC y 90 controles en adultos iraníes (media de edad de 67,7 años) halló un 92,2% de serología IGG para tos ferina en el grupo de EPOC frente al 51,1% de los controles (Hashemi 2015),

aunque no se encontró diferencia de gravedad. No obstante, la colonización por pertussis podría servir como un factor de riesgo para EPOC (Villar-Álvarez F 2022).

Una revisión de 2010-2014 de 464 casos de tos ferina internados (con sospecha clínica y confirmación serológica) en los siete estados de la Red del Programa de Infecciones Emergentes de EE.UU. identificó 165 (35,6%) casos con al menos una afección de base, con tasas más altas notificadas en adultos de 21 años o más (89,2%), incluido un 31,4% con antecedentes de asma y/o EPOC (Meyer 2016).

La EPOC de base puede contribuir a la gravedad clínica de las infecciones por tos ferina (Havers 2020).

Tabaquismo y edad

Tabaquismo

Varios estudios exploraron el papel del tabaquismo (De Serres 200, Mbayei 2019, Karki 2015) en el riesgo de tos ferina y encontraron que el mismo (actual o pasado) aumentaba el riesgo y la gravedad de la tos ferina. El daño a las vías respiratorias causado por el humo del tabaco y el mayor riesgo de EPOC en los fumadores podrían explicar por sí solos el mayor riesgo de tos ferina.

Efecto de la edad sobre la carga de tos ferina

El estudio australiano (Liu 2012) informó que la incidencia de tos ferina en la cohorte fue de 94 por 100.000 (IC del 95%: 82-108) y que no difirió por grupo de edad, aunque las hospitalizaciones aumentaron con la edad (2,2, 8,5 y 13,5 por 100.000 personas en los grupos de edad de 45 a 64, 65 a 74 y 75 años o más, respectivamente). Un análisis adicional sobre la misma muestra (Kirki 2015) apoya la conclusión sobre la edad como factor significativo en las internaciones relacionadas con la tos ferina (OR: 5,4 con IC del 95%: 1,6-18,2 para personas de 65-74 años y OR 8,9 con IC del 95% 2,3-34,7 para personas de 75 años o más). La edad también se presentó como factor que pareció aumentar la carga de tos ferina en el brote de 1998 en Québec, Canadá (De Serres 2000).

En la revisión de casos de tos ferina (2011-2015) en siete estados de la Red del Programa de Infecciones Emergentes de EE.UU. (Mbayei 2019) se encontró que los pacientes de 65 años o más tenían mayor riesgo de internaciones en general (RR: 4, IC del 95%: 3-5,4) y una tendencia a más internaciones en cuidados críticos (RR: 1,8, IC del 95%: 0,67-4,9) en comparación con otros grupos de edad.

Vacuna dTpa

La tos ferina estaba muy extendida en la era anterior a la vacunación y afectaba principalmente a niños de entre 1 y 9 años (Novak 2002).

A partir de la introducción de vacunas contra la tos ferina de células enteras a fines de la década de 1940 hubo una reducción importante de la incidencia de tos ferina y de su mortalidad asociada (OMS 2015).

En la década de 1990, las vacunas fueron reemplazadas por la forma acelular con la intención de mejorar la seguridad y reducir la cantidad de efectos secundarios (OMS 2015), y la acelular es menos reactogénica que la celular.

La tos ferina puede presentarse en adolescentes y adultos que han perdido el efecto de la vacuna inicial, convirtiéndose en el principal reservorio y fuente de transmisión de *Bordetella pertussis* a los lactantes. Las nuevas vacunas contra la tos ferina tienen un buen perfil de inmunogenicidad y seguridad, y su eficacia alcanza el 92%. El uso universal de esta vacuna podría mejorar el control de la tos ferina en los grupos más susceptibles (Luna 2021).

Otros datos establecen una eficacia de la vacuna cercana al 50% en adultos, que va disminuyendo a partir de los 65 años (Bonhoeffer 2005).

La indicación en mujeres embarazadas entre las semanas 27 y 36 de gestación y en el personal de salud reduce el potencial contagio a lactantes (CDC 2019). Un estudio sobre 626 embarazos (312 vacunadas y 314 no vacunadas) midió posparto los anticuerpos de la toxina pertussis del cordón neonatal, y halló que en el grupo expuesto a vacuna triple bacteriana acelular (dTpa) fueron 47,3 UI/ml (IC del 95%: 42,1-53,2) en comparación con 12,9 UI/ml (IC del 95%: 11,7-14,3) en el grupo sin exposición a dTpa, con $p < 0,001$ (Healy 2018).

En nuestro medio, las indicaciones actuales de la dTpa para prevenir la difteria, el tétanos y la tos convulsa en el calendario oficial de vacunación (MSal 2022) son:

1. Refuerzo a los 11 años (incorporada por Resolución 506/2009).
2. Embarazadas: en cada embarazo independientemente del tiempo transcurrido desde la dosis previa, a partir de la semana 20 de gestación.
3. Personal de salud: que asiste menores de 5 años, revacunar cada 5 años.

Teniendo en cuenta que la tos ferina es una enfermedad altamente infecciosa que puede presentar brotes periódicos cada 3-5 años y que ni la inmunidad natural (que desaparece a los 4-20 años), ni la vacunación en la infancia, que es efectiva 4-12 años después de la última dosis, proporciona inmunidad de por vida, surge la pregunta de si es necesaria la vacunación en adultos (Villar-Álvarez 2022). Con dicho criterio, la recomendación podría ir más allá de una dosis de refuerzo a los 65 años o antes, pues dado que

su inmunogenicidad y perfil de seguridad son buenos, sería recomendable una vacunación con dTpa cada diez años (González-Barcala 2021).

Dado que la EPOC aumenta la susceptibilidad a agentes infecciosos que, a su vez, pueden provocar exacerbaciones, y que la protección contra la tos ferina no es de por vida, se puede hipotetizar que estos pacientes tienen riesgo más alto de infecciones por tos ferina, planteándose un círculo vicioso, donde la EPOC podría favorecer la aparición de la infección por pertussis, y la propia infección favorecer la progresión de la EPOC. La vacuna de refuerzo contra la tos ferina ¿sería la principal herramienta para romper este ciclo? (Villar-Álvarez 2022).

Actualmente, pocos países tienen en su calendario la vacuna contra la tos ferina acelular una vez en la vida en adultos en el momento de la aplicación de la vacuna doble bacteriana (tétanos-difteria), y a pesar de que cada vez más países adhieren a la estrategia de dosis única de refuerzo, varios Estados, como Bélgica, Italia, Luxemburgo, Noruega, San Marino, EE.UU. y Canadá, ya optaron por la vacunación cada diez años (Villar-Álvarez 2022).

La guía GOLD 2022 incluye la dTpa basada en recomendaciones CDC para los adultos con EPOC no vacunados en la adolescencia (Gold 2022, Havers 2020, CDC 2021).

En Italia, donde se ha implementado el refuerzo cada diez años con dTpa en pacientes con EPOC, los objetivos son (Blasi 2020):

- Ayudar a proteger al paciente de episodios infecciosos agudos de tos ferina.
- Ayudar a reducir el riesgo de hospitalización.
- Ayudar a reducir los síntomas respiratorios debidos a la infección por tos ferina.
- Impulsar la respuesta inmunitaria contra el tétanos y la difteria.
- Contrarrestar la propagación de la tos ferina en la comunidad (reduciendo el riesgo de tos ferina en bebés y miembros de la familia).

Nuestra propuesta

Analizada la literatura, y tomando en cuenta los efectos benéficos en pacientes con EPOC (principalmente) y con asma, además de reducir la transmisibilidad a menores convivientes, sugerimos agregar a las indicaciones establecidas de dTpa:

- **Vacunar una vez a pacientes con asma y EPOC.**
- **Vacunar una vez a pacientes de 65 años o más.**
- **Discutir con los pacientes la relevancia de la vacunación en los fumadores.**
- **Considerar la posibilidad de revacunar cada 10 años.**

Bibliografía referida

- Beaver ME, Karow CM. Incidence of seropositivity to *Bordetella pertussis* and mycoplasma pneumonia infection in patients with chronic laryngotracheitis. *Laryngoscope* 2009;119:1839-43
- Bhavsar A, Aris E, Harrington L, et al. Burden of pertussis in individuals with a diagnosis of asthma: a retrospective database study in England. *Journal of Asthma and Allergy* 2022;15:35-51
- Blasi F, Bonanni P, Braido F et al. The unmet need for pertussis prevention in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Italian context. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2020;16:340-8
- Bonhoeffer J, Bär G, Riffelmann M, et al. The role of *Bordetella* infections in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Infection* 2005;33:13-7
- Buck PO, Meyers JL, Gordon LD, et al. Economic burden of diagnosed pertussis among individuals with asthma or chronic obstructive pulmonary disease in the USA: an analysis of administrative claims. *Epidemiol Infect* 2017;145:2109-21
- Capili CR, Hettinger A, Rigelman-Hedberg N, et al. Increased risk of pertussis in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:957-63
- Caro JJ, Getsios D, Payne K, et al. Economic burden of pertussis and the impact of immunization. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(5 Suppl):S48-54
- Centers for Diseases Control and Prevention. Pertussis (whooping cough). 2019. www.cdc.gov/whoopingcough. [Último acceso: junio de 2022.]
- Centers for Diseases Control and Prevention. Enfermedad pulmonar, incluido el asma y la vacunación en adultos. 2021.
- Vacunación de adultos con enfermedad pulmonar, incluido el asma | CDC. [Último acceso: junio de 2022.]

- Cho BH, Acosta AM, Leidner AJ, et al. Tetanus, diphtheria and acellular pertussis (Tdap) vaccine for prevention of pertussis among adults aged 19 years and older in the United States: a cost-effectiveness analysis. *Prev Med* 2020;134:106066
- De Serres G, Shadmani R, Duval B, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis* 2000;182:174-9
- Gold report 2022. Vaccination; p. 46-7. <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>. [Último acceso: junio de 2022.]
- González-Barcala FJ, Villar-Álvarez F, Martínón-Torres F. Tos ferina en el adulto: el enemigo visible. *Arch Bronconeumol* 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2021.06.008>
- Harju TH, Leinonen M, Nokso-Koivisto J, et al. Pathogenic bacteria and viruses in induced sputum or pharyngeal secretions of adults with stable asthma. *Thorax* 2006;61:579-84
- Hashemi SH, Nadi E, Hajilooi M, et al. High seroprevalence of *Bordetella pertussis* in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. *Tanaffos* 2015;14: 172-6
- Havers FP, Moro PL, Hunter P, et al. Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:77-83. doi:<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6903a5>
- Healy CM, Rensch MA, Swaim LS, et al. Association between third-trimester Tdap immunization and neonatal pertussis antibody concentration. *JAMA* 2018;320:1464-70
- Jenkins VA, Savic M, Kandeil W. Pertussis in high-risk groups: an overview of the past quarter-century. *Hum Vaccin Immunother* 2020;16:1-9
- Kandeil W, Atanasov P, Avramioti D, et al. The burden of pertussis in older adults: what is the role of vaccination? A systematic literature review. *Expert Rev Vaccines* 2019;18:439-55
- Karki S, McIntyre P, Newall AT, et al. Risk factors for pertussis hospitalizations in Australians aged 45 years and over: a population based nested case-control study. *Vaccine* 2015;33:5647-53
- Liu BC, McIntyre P, Kaldor JM, et al. Pertussis in older adults: prospective study of risk factors and morbidity. *Clin Infect Dis* 2012;55:1450-6
- Luna C. Impact of vaccination on the epidemiology and prognosis of pneumonia. Special issues in pneumonia 2021. *Revista Española de Quimioterapia*. doi:10.37201/req/s01.22.2022
- Macina D, Evans KE. Pertussis in individuals with co-morbidities: a systematic review. *Infect Dis Ther* 2021;10:1141-70
- Mbayei SA, Faulkner A, Miner C, et al. Severe pertussis infections in the United States, 2011-2015. *Clin Infect Dis* 2019;69:218-26
- McGuinness CB, Hill J, Fonseca E, et al. The disease burden of pertussis in adults 50 years old and older in the United States: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 2013;23:32
- Meyer S, Faulkner A, Miner C, et al. Pertussis infections in hospitalized patients—United States, 2010-2014. *Open Forum Infect Dis* 2016;2016:3
- Ministerio de Salud de la Nación. 2022. <https://www.argentina.gob.ar/salud/inmunoprevenibles/calendarios-certificados>. [Último acceso: junio de 2022.]
- Moraga-Llop FA, Campins-Martí M. Pertussis vaccine. Reemergence of the disease and new vaccination strategies. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33:190-6
- Novak M. Pertussis. En: Garfunkel LC, Kaczorowski JM, Christy C editors. *Pediatric clinical advisor*. 2nd ed. Philadelphia (PA): Moby, Inc.; 2002. p. 440-1
- Ridda I, Yin JK, King C, et al. The importance of pertussis in older adults: a growing case for reviewing vaccination strategy in the elderly. *Vaccine* 2012;30:6745-52
- Riffelmann M, Littmann M, Hulsse C, et al. Pertussis: incidence, symptoms and costs. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:2829-34
- Rothstein E, Edwards K. Health burden of pertussis in adolescents and adults. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(5 Suppl):S44-7
- Tong J, Buikema A, Horstman T. Epidemiology and disease burden of pertussis in the United States among individuals aged 0-64 over a 10-year period (2006-2015). *Curr Med Res Opin* 2020;36:127-37
- van der Maas NA, Mooi FR, de Greeff SC, et al. Pertussis in the Netherlands, is the current vaccination strategy sufficient to reduce disease burden in young infants? *Vaccine* 2013;31:4541-7
- van Hoek AJ, Campbell H, Andrews N, et al. The burden of disease and health care use among pertussis cases in school aged children and adults in England and Wales: a patient survey. *PLoS ONE* 2014;9:e111807
- Villar-Álvarez F, González-Barcala FJ, Bernal-González PJ. Pertussis vaccine in COPD and asthma: an old acquaintance is back (Editorial). *Open Respiratory Archives 4* (2022) 100153
- Viney KA, McAnulty JM, Campbell-Lloyd S. EPIREVIEW. Pertussis in New South Wales, 1993-2005: the impact of vaccination policy on pertussis epidemiology. *N S W Public Health Bull* 2007;18:55-61.
- Wateska AR, Nowalk MP, Zimmerman RK, et al. Cost-effectiveness of increasing vaccination in high-risk adults aged 18-64 years: a model-based decision analysis. *BMC Infect Dis* 2018;18:52
- World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper - August 2015. *Wkly Epidemiol Rec* 2015;90:433-60
- World Health Organization. Pertussis. 2018. www.who.int/immunization/diseases/pertussis/en/. [Último acceso: junio de 2022.]