

Artículo original**Reactogenicidad de la vacuna DPT acelular y celular****Dres. KARINA CARLETTI*, GUSTAVO DAYAN**, FANNY KATAIFE*, CARINA MAN*, RAQUEL SANGUINETTI*, ANA TARLOVSKY* y ANGELA GENTILE******RESUMEN**

Introducción. La vacuna DPT de uso actual, utiliza el componente pertussis a células enteras y se caracteriza por ocasionar un significativo número de efectos adversos tanto locales como generales. El propósito de nuestro estudio fue comparar la reactogenicidad de una vacuna acelular de cuatro componentes en relación a la vacuna celular cuando es usada en el primer refuerzo (R1) y en el segundo refuerzo (R2) de la serie DPT.

Material y métodos. Durante un período de 8 meses se registraron prospectivamente 208 niños que concurren espontáneamente al vacunatorio del Hospital de Niños "Dr. R. Gutiérrez" para recibir el R1 o el R2 de vacuna DPT, según lo establece el Calendario Nacional de Vacunación. La mitad de ellos recibieron vacuna DPT acelular y la otra mitad, vacuna DPT celular. A través de un sistema de vigilancia activa se registraron en forma prospectiva las reacciones adversas, locales y sistémicas aparecidas dentro de los siete días posvacunación.

Resultados. Se incluyeron 208 pacientes, 104 recibieron la vacuna DPTa y 104 la vacuna DPTc. Recibieron el primer refuerzo de la serie 98 niños; el 61,2% (60/98) recibió DPTa y el 38,8% (38/98) DPTc. Para el segundo refuerzo se incluyeron 110 niños; el 40% (44/110) fue vacunado con DPTa y el 60% (66/110) con DPTc. Las reacciones adversas registradas fueron las siguientes:

Reacciones locales: Dolor en el sitio de aplicación: R1 con DPTa, 25% (15/60); con DPTc, 76,3% (29/38) RR=3,05 (1,9<RR<4,9) p- 0,00002. R2 con DPTa, 52,3% (23/44) y con DPTc, 83,3% (55/66) RR=1,59 (1,18<RR<2,16) p- 0,0009. Eritema local: R1 con DPTa, 26,7% (16/60); con DPTc, 63,2% (24/38) RR=2,41 (1,48<RR<3,91) p- 0,0006. R2 con DPTa, 34,1% (15/44); con DPTc, 63,6% (42/66) RR=1,87 (1,19<RR<2,93) p- 0,004. Induración local: R1 con DPTa, 23,3% (14/60); con DPTc, 73,7% (28/38) RR=3,16 (1,92<RR<5,19) p- 0,00002. R2 con DPTa, 31,8% (14/44); con DPTc, 71,2% (47/66) RR=2,24 (1,41<RR<3,54) p- 0,0001. Calor en el sitio de aplicación: R1 con DPTa, 25% (15/60); con DPTc, 65,8% (25/38) RR=2,63 (1,6<RR<4,32) p- 0,0001. R2 con DPTa, 38,6% (17/44); con DPTc, 71,2% (47/66) RR=1,84 (1,23<RR<2,76) p- 0,001. Reacciones generales: Fiebre: R1 con DPTa, 6,7% (4/60); con DPTc, 34,2% (13/38) RR=5,13 (1,81<RR<14,58) p- 0,001. R2 con DPTa, 2,3% (1/44); con DPTc, 19,7% (13/66) RR=8,67 (1,18<RR<63,9) p- 0,01.

SUMMARY

Introduction. The current DPT vaccine uses the whole-cell component and causes a significant number of local and systemic side effects. This study compares the reactogenicity of a whole-cell (DTWP) and a four component acellular vaccine (DTAP), administered to children receiving the first (R1) and second (R2) booster doses.

Material & methods. During an eight months period, 208 children assisted spontaneously to the immunization clinic at the Dr. Ricardo Gutiérrez Children's Hospital. According to the national immunization schedule, these children received either the first or second booster. Fifty percent of this group received the DTAP vaccine, and the other half received the DTWP. Within 7 days post-vaccination, local and systemic side effects were observed through an active follow-up system.

Results. 208 patients were included in this study; 104 received the DTAP acellular vaccine, and the remaining ones received the DTWP. The first booster dose was administered to 98 children, 61.2% (60/98) received the DTAP, and 38.8% (38/98) received the DTWP. The second booster dose was administered to 110 children, 40% (44/110) received the DTAP, and 60% (66/110) received the DTWP. The following side effects were observed:

Local reaction: Pain in the injection site: R1 with DTAP, 25% (15/60); with DTWP, 76.3% (29/38) RR=3.05 (1.9<RR<4.9) p- 0.00002. R2 with DTAP, 52.3% (23/44) and with DTWP, 83.3% (55/66) RR=1.59 (1.18<RR<2.16) p- 0.0009. Local erythema: R1 with DTAP, 26.7% (16/60); with DTWP, 63.2% (24/38) RR=2.41 (1.48<RR<3.91) p- 0.0006. R2 with DTAP, 34.1% (15/44); with DTWP, 63.6% (42/66) RR=1.87 (1.19<RR<2.93) p- 0.004. Local induration: R1 with DTAP, 23.3% (14/60); with DTWP, 73.7% (28/38) RR=3.16 (1.92<RR<5.19) p- 0.00002. R2 with DTAP, 31.8% (14/44); with DTWP, 71.2% (47/66) RR=2.24 (1.41<RR<3.54) p- 0.0001. Temperature increase in the injection site: R1 with DTAP, 25% (15/60); with DTWP, 65.8% (25/38) RR=2.63 (1.6<RR<4.32) p- 0.0001. R2 with DTAP, 38.6% (17/44); with DTWP, 71.2% (47/66) RR=1.84 (1.23<RR<2.76) p- 0.001. General reactions: Fever: R1 with DTAP, 6.7% (4/60); with DTWP, 34.2% (13/38) RR=5.13 (1.81<RR<14.58) p- 0.001. R2 with DTAP, 2.3% (1/44); with DTWP, 19.7% (13/66) RR=8.67 (1.18<RR<63.9) p- 0.01. Fussiness: R1 with DTAP, 13.3% (8/60); with DTWP, 42.1% (16/38) RR=3.16 (1.5<RR<6.65) p- 0.002. R2 with DTAP, 6.8% (3/44); with DTWP, 33.3% (22/66) RR=4.89 (1.56<RR<15.35) p- 0.002.

* Medicina Ambulatoria Pediátrica.

** Servicio de Epidemiología. Hospital de Niños "Dr. R. Gutiérrez", Buenos Aires.

Correspondencia: Dra. Angela Gentile, Beauchef 214 6°. (1424) Buenos Aires.

Irritabilidad: R1 con DPTa, 13,3% (8/60); con DPTc, 42,1% (16/38) RR=3,16 (1,5<RR<6,65) p- 0,002. R2 con DPTa, 6,8% (3/44); con DPTc, 33,3% (22/66) RR=4,89 (1,56<RR<15,35) p- 0,002. Decaimiento: R1 con DPTa, 15% (9/60); con DPTc, 31,6% (12/38) RR=2,11 (0,98<RR<4,51) p- 0,05. R2 con DPTa, 9,1% (4/44); con DPTc, 30,3% (20/66) RR=3,33 (1,22<RR<9,09) p- 0,01.

Conclusiones. La vacuna DPTa resultó ser menos reactogénica que la vacuna DPTc, tanto para el primero como para el segundo refuerzo de la serie, datos coincidentes con la bibliografía internacional.

Palabras clave: vacunas celulares, acelulares, reacciones adversas.

Drowsiness: R1 with DTAP, 15% (9/60); with DTWP, 31.6% (12/38) RR=2.11 (0.98<RR<4.51) p- 0.05. R2 with DTAP, 9.1% (4/44); with DTWP, 30.3% (20/66) RR=3.33 (1.22<RR<9.09) p- 0.01.

Conclusions. For both first and second booster, the DTAP vaccine is less reactogenic than the DTWP. These results agree with the international data consulted.

Key words: cellular, acellular, vaccines side effects.

INTRODUCCION

La tos ferina o coqueluche es una infección respiratoria de etiología bacteriana producida por un bacilo pleomorfo gramnegativo: la *Bordetella pertussis*. Otros agentes pueden causar un cuadro clínico similar a la coqueluche, ellos son: *Bordetella parapertussis*, *Chlamydia trachomatis* y adenovirus.^{1,2} Esta enfermedad es grave en niños pequeños, principalmente en los menores de un año, en los que produce una significativa morbilidad (neumonía, convulsiones, encefalopatía) y mortalidad. La tasa de mortalidad en menores de un año en nuestro país ha sido estimada en un 0,5%.³

Los seres humanos constituyen los únicos huéspedes de *Bordetella pertussis*. La transmisión tiene lugar por el contacto directo con las gotitas de Flugge expelidas del tracto respiratorio de los individuos sintomáticos. Hasta el 90% de los contactos familiares no inmunes adquieren la infección cuando están en contacto con el caso índice. Con frecuencia, los lactantes y niños pequeños adquieren la enfermedad de hermanos mayores, adolescentes y adultos que tienen una enfermedad atípica.⁴ Esta enfermedad tiene una presentación endémica con períodos epidémicos, y es a partir del uso de la vacuna simultánea contra difteria, pertussis y tétanos (DPT) que, desde 1940, se observó una importante reducción en las tasas de morbimortalidad.⁵⁻⁷ En Argentina, el uso generalizado de la vacuna se inició en la década del 60, momento a partir del cual se redujo drásticamente el número de pacientes con la enfermedad.

La vacuna antipertussis de uso actual, combinada con la antitetánica y antidiftérica, utiliza el componente pertussis a células enteras (DPTc) y, a pesar de ser efectiva en la prevención de la enfermedad, está asociada a un significativo número de efectos adversos. Estas reacciones pueden ser locales: eritema, dolor, induración y calor

local, o generales: fiebre >38°C e incluso 40,5°C, irritabilidad, llanto persistente, anorexia, convulsiones, estado semejante al shock, caracterizado por hipotonía e hiporrespuesta a estímulos. La fiebre >38°C y las reacciones locales se presentan en casi el 50% de los vacunados, mientras que las convulsiones, hipotonía e hiporrespuesta, en 1 de cada 1.750 pacientes.^{8,9} Ante la necesidad de lograr una vacuna DPT con un componente pertussis menos reactogénico se estudió en profundidad la patogenicidad del bacilo a fin de detectar los componentes que indujeran una buena respuesta inmunológica con un bajo número de efectos adversos.

La patogenicidad de *Bordetella pertussis* está vinculada a numerosos componentes: 1) toxina pertussis (TP) o factor promotor de linfocitos; 2) hemaglutinina filamentosa (FHA); 3) adenilciclase; 4) aglutinógenos; 5) proteína de membrana externa: pertactina (Pn); 6) citoxina traqueal y otros.¹⁰ La FHA y algunos aglutinógenos participan en la adherencia al epitelio respiratorio, la toxina traqueal altera la depuración mucociliar y contribuye al daño local de la mucosa respiratoria, mientras que la TP es la principal responsable de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad.

Margaret Pittman, quien mejor determinó los constituyentes de la *Bordetella pertussis*, definió claramente esta enfermedad como mediada por toxinas e incluso añadió que la TP sería el único componente necesario para generar inmunidad.^{10,11} Otros autores incluso señalaron que la adición de componentes a la TP en vacunas acelulares sumaría alrededor de un 10% de eficacia contra la pertussis típica.¹² Actualmente se está usando en la composición de las vacunas acelulares una TP detoxificada por ingeniería genética que sería más inmunogénica que aquella inactivada por glutaraldehído.¹³

En 1981, luego de estudios clínicos de inmunogenicidad y seguridad, se aprobaron en Japón las primeras vacunas acelulares, en tanto la Food and Drug Administration (FDA), en diciembre de 1991, aprobó una vacuna acelular para usar en la cuarta y quinta dosis de la serie DPT (DPTa), entre los 15 meses y los 6 años de edad.¹⁴⁻¹⁶ Recientemente, la vacuna acelular ha sido aprobada para utilizarse en la serie primaria de vacunación.¹⁷

El objetivo de este trabajo fue comparar la reactogenicidad de una vacuna acelular de cuatro componentes en relación con la vacuna celular cuando es usada en el primero y segundo refuerzo de la serie DPT.

Población

Se realizó un estudio prospectivo durante el período comprendido entre julio de 1995 y febrero de 1996. Se incluyeron en el trabajo 208 niños sanos de 15 a 18 meses y de 4 a 6 años que concurren por demanda espontánea al vacunatorio del Hospital de Niños "Dr. R. Gutiérrez" para recibir el primero y segundo refuerzo de vacuna DPT según lo establece el Calendario Nacional de Vacunación.

Los niños de 15 a 18 meses habían recibido previamente tres dosis de vacuna DPTc y los de 4 a 6 años, cuatro dosis previas de esta misma vacuna, según el Esquema Nacional de Vacunación.

Fueron excluidos pacientes con: temperatura axilar mayor o igual a 38° en el momento de la consulta, antecedentes de reacción adversa severa con DPTc, aplicación conjunta de vacuna antisarampionosa o antihaemophilus, enfermedad con compromiso neurológico, malformaciones congénitas importantes, síndromes convulsivos.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron dos tipos de vacunas: DPT celular: conteniendo una dosis inmunizante de toxoide diftérico y tetánico, por lo menos 30 UI y 60 UI respectivamente; 4 UI de *Bordetella pertussis* y 1,25 mg de hidróxido de aluminio como máximo por cada dosis. Se utilizó el WHO's International como estándar de referencia para determinar los niveles protectores. DPT acelular de cuatro componentes: conteniendo 7,5 LF de toxoide diftérico, 5 LF de toxoide tetánico, 40 µg de antígeno pertussis (86% de FHA, 8% de PT, 4% de Pn), 2% de fimbrias y 0,85 mg, como máximo, de aluminio en forma de fosfato e hidróxido.

Ambas vacunas fueron aplicadas por vía IM en

la porción lateral del músculo deltoides derecho a una dosis de 0,5 ml.

Los pacientes que recibieron DPT celular o acelular fueron escogidos mediante muestreo sistemático: por cada paciente que recibía vacuna celular, otro paciente recibía la acelular. Los padres y pacientes participantes del estudio desconocían el tipo de vacuna asignada.

En todos los casos se solicitó el consentimiento paterno y se efectuó una valoración clínica de los niños previa a la administración de la vacuna, para verificar que no existiera intercorrencia aguda alguna.

Las reacciones adversas fueron valoradas a los treinta minutos, seis horas y durante los seis días siguientes al de la aplicación de la vacuna.

Los padres fueron instruidos en el uso del termómetro y en la evaluación de las posibles reacciones adversas, registrando estos datos diariamente en una ficha diseñada para tal fin que se les entregó el día de la aplicación. Los datos fueron recogidos a través de un sistema de vigilancia activa efectuado por médicos pediatras a través de un contacto telefónico diario, a fin de constatar reacciones que pudieran requerir atención clínica. Las fichas entregadas fueron devueltas al hospital luego de siete días de administrada la vacuna.

Se consideró reacción adversa vinculable a la vacuna a toda manifestación local o sistémica ocurrida desde el día de la aplicación hasta los seis días siguientes.

Se consignaron las siguientes reacciones adversas:

Reacciones locales (limitadas al sitio de aplicación): dolor, en los niños menores de 18 meses interpretado como llanto provocado al tacto suave en la zona de aplicación; en los mayores de 18 meses, por igual definición o por referencia directa del niño; eritema, enrojecimiento en la zona de aplicación; induración, tumefacción palpable y de límites netos; calor, aumento de temperatura en la zona de aplicación, evaluado con el dorso de la mano.

Reacciones sistémicas: fiebre, temperatura axilar mayor de 38°; anorexia, menor apetito que el habitual, manifestado como disminución en la cantidad o número de comidas diarias; decaimiento e irritabilidad, cambios en la conducta habitual que fueron, al igual que en los trabajos utilizados como referencia, de valoración subjetiva por parte de los padres.

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos obtenidos fueron analizados por el programa EPI INFO 6 (CDC Atlanta, USA). Se determinó la incidencia de reacciones adversas locales y sistémicas de cada vacuna y para cada refuerzo. Se evaluaron los riesgos relativos (RR) con intervalo de confianza del 95% (IC 95%); un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 208 niños, 104 recibieron la vacuna DPTc y 104 la vacuna DPTa. El primer refuerzo se administró a 98 niños, de los cuales el 61,2% (60/98) recibió DPTa y el 38,8% DPTc. El segundo refuerzo fue aplicado en 110 niños, el 40% (44/110) recibió DPTa y el 60% (66/110) DPTc.

Las reacciones adversas locales fueron menos frecuentes en aquellos pacientes que recibieron la DPTa, tanto en el primero como en el segundo refuerzo, resultando la diferencia estadísticamente significativa (*Gráfico 1*).

Con respecto a las reacciones sistémicas, éstas también fueron significativamente menos frecuentes con la vacuna DPTa, tanto en el primero como en el segundo refuerzo (*Gráfico 2*).

La vacuna DPTc provocó mayor incidencia de reacciones adversas locales (eritema, dolor, induración y calor local) tanto en el primero como en el segundo refuerzo, en relación a la DPTa. La diferencia fue altamente significativa para todas las variables (*Tablas 1 y 2*). Dichas reacciones fueron de máxima intensidad a las cuarenta y ocho horas posteriores a la aplicación de ambas vacunas.

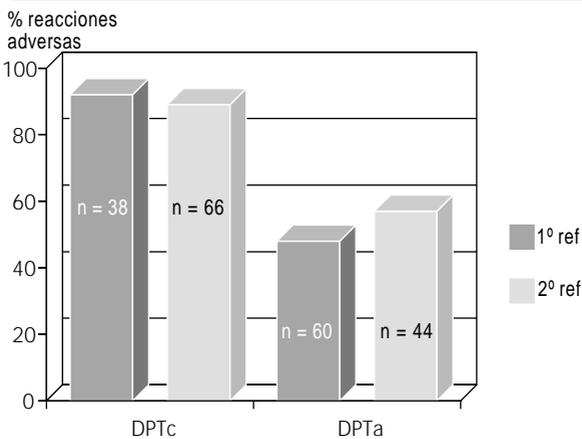


GRÁFICO 1
Comparación de reacciones adversas locales entre vacunas antipertussis en el primero y segundo refuerzo

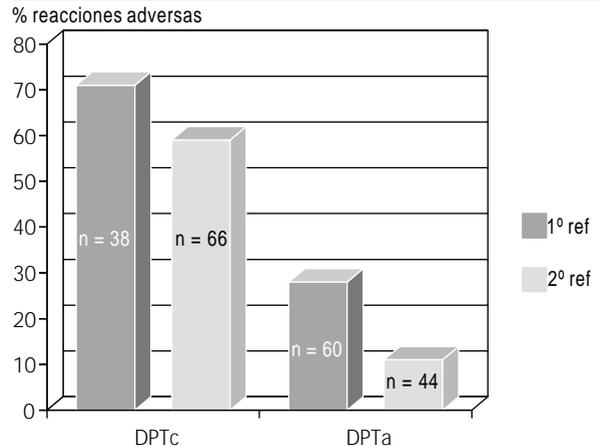


GRÁFICO 2
Comparación de reacciones adversas sistémicas entre vacunas antipertussis en el primero y segundo refuerzo

TABLA 1
Reacciones locales: primer refuerzo

Efectos adversos	DPTa n=60 %	DPTc n=38 %	RR (IC95%)	p
Eritema	26,7	63,2	2,41 (1,48-3,91)	<0,001
Dolor	25	76,3	3,05 (1,9-4,9)	<0,001
Induración	23,3	73,7	3,16 (1,92-5,19)	<0,001
Calor	25	65,8	2,63 (1,6-4,32)	<0,001

TABLA 2
Reacciones locales: segundo refuerzo

Efectos adversos	DPTa n=44 %	DPTc n=66 %	RR (IC95%)	p
Eritema	34,1	63,6	1,87 (1,19-2,93)	0,004
Dolor	52,3	83,3	1,59 (1,18-2,16)	<0,001
Induración	31,8	71,2	2,24 (1,41-3,54)	<0,001
Calor	38,6	71,2	1,84 (1,23-2,76)	0,001

Las reacciones adversas sistémicas fueron menos frecuentes con la vacuna DPTa. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las variables fiebre, irritabilidad y decaimiento, tanto en el primero como en el segundo refuerzo (Tablas 3 y 4). Con respecto a la presencia de anorexia y llanto prolongado, si bien se presentaron con menos frecuencia en el caso de la DPTa, la diferencia entre ambas vacunas sólo resultó estadísticamente significativa en el segundo refuerzo (4-6 años).

Las reacciones adversas sistémicas posvaccinales presentaron un patrón diferente de aparición (Gráfico 3). Tanto en el primero como en el segundo refuerzo de la serie de vacuna celular, los niños

evidenciaron reacciones febriles en las primeras 48 horas y en los días sucesivos dichas reacciones fueron decreciendo, mientras que con el uso de la vacuna acelular este signo comenzó más tardíamente (especialmente en el segundo refuerzo), alcanzando su mayor incidencia después de las 48 horas de aplicada la vacuna (entre el tercero y cuarto día posaplicación). La presencia de decaimiento e irritabilidad mostraron el mismo patrón de aparición que lo señalado con las reacciones febriles, pero menos marcadamente.

TABLA 3
Reacciones sistémicas: primer refuerzo

Efectos adversos	DPTa n= 60 %	DPTc n=38 %	RR (IC95%)	p
Fiebre	6,7	34,2	5,13 (1,81-14,58)	<0,001
Irritabilidad	13,3	42,1	3,16 (1,5-6,65)	0,002
Decaimiento	15	31,6	2,11 (0,98-4,51)	0,05
Anorexia	21,1	13,3	-	N/S*
Llanto**	2,6	1,7	-	N/S*

* No significativo.

** Llanto inconsolable o mayor de tres horas.

Hospital de Niños "Dr. R. Gutiérrez", período julio '95-febrero '96.

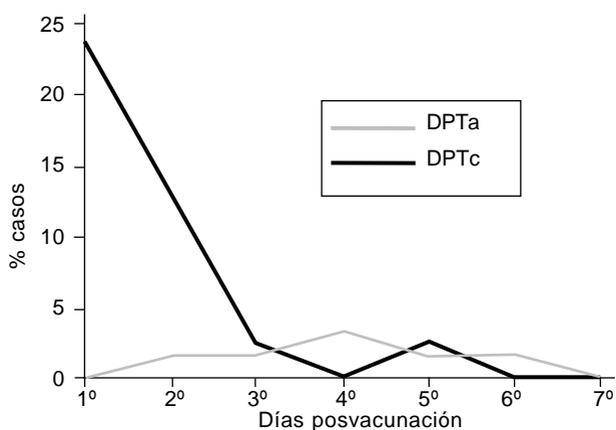


GRÁFICO 3
Fiebre posvacunación con DPTa y DPTc durante la primera semana luego del primer refuerzo

TABLA 4
Reacciones sistémicas: segundo refuerzo

Efectos adversos	DPTa n= 44 %	DPTc n=66 %	RR (IC95%)	p
Fiebre	2,3	19,7	8,67 (1,18-63,9)	0,01
Irritabilidad	6,8	33,3	4,89 (1,56-15,35)	0,002
Decaimiento	9,1	30,3	3,33 (1,22-9,09)	0,01
Anorexia	4,5	21,2	4,67 (1,1-19,53)	0,03
Llanto**	4,5	-	-	N/S*

* No significativo.

** Llanto inconsolable o mayor de tres horas.

Hospital de Niños "Dr. R. Gutiérrez", período julio '95-febrero '96.

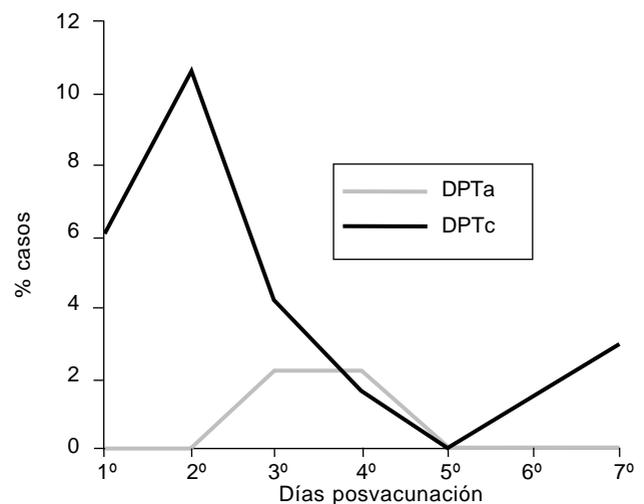


GRÁFICO 4
Fiebre posvacunación con DPTa y DPTc durante la primera semana luego del segundo refuerzo

DISCUSION

En nuestro país, la tos ferina es una enfermedad endémica con brotes epidémicos periódicos. El último de estos brotes data del año 1984 con más de 15.000 casos, observándose luego una marcada declinación en la tasa de incidencia de la enfermedad debido al aumento de la cobertura con DPT, de un 44,4% en 1980 a un 82,77% en 1996.¹⁸ En el año 1986 se incluyó en el Calendario Nacional de Vacunación el segundo refuerzo de DPT al ingreso escolar, lo que contribuyó al descenso de números de casos.

La tos convulsa constituye una grave enfermedad en niños pequeños, principalmente en los menores de un año. La mayoría de las muertes ocasionadas por esta enfermedad ocurren en niños no inmunizados menores de seis meses. En Argentina, en el año 1994, se han registrado 38 muertes por esta causa, de las cuales 35 fueron en menores de un año. La tasa de mortalidad fue del 0,5% pero hay que recordar que existe un subregistro de muertes por esta causa, dado que en muchas oportunidades son atribuidas a otras enfermedades infecciosas.³

La eficacia de la vacuna DPT ha quedado fehacientemente demostrada a través de numerosas experiencias no programadas, como la del Japón, donde la disminución de la cobertura con DPT al 20% en 1975 (a raíz de su reactogenicidad), se asoció a un brote epidémico ocurrido en el año 1979, que determinó un elevado índice de morbimortalidad.¹⁹⁻²¹ Situaciones similares ocurrieron en el Reino Unido y Suecia.^{22,23} Estos hechos determinaron la necesidad de unir esfuerzos en la investigación de vacunas acelulares que sean menos reactogénicas que las utilizadas previamente, tanto en la serie primaria como en las dosis de refuerzo.^{9,14,24-35}

Existen varios trabajos publicados que comprueban la menor incidencia de efectos adversos con el uso de DPTa. Feldman y col. hallaron que un 57% de los pacientes vacunados con DPTa no presentaban reacciones adversas, mientras que esta característica sólo se constató en el 5% de los pacientes que habían recibido DPTc.¹⁴ Bernstein y col. comprobaron que, en relación a los efectos adversos locales determinados por ambas vacunas, la variable dolor aparecía en el 32% de los casos con DPTa y 92% con DPTc; eritema en el 14% con DPTa y 24% con DPTc y tumefacción en el 2% y 14%, respectivamente. En cuanto a las reacciones adversas generales, la presencia de fiebre se verificó en el 52% de los vacunados con DPTa y en el 90% de los vacunados con DPTc; decaimiento en el 14% vs. 34%; irritabilidad en el

32% vs. 88% y anorexia en el 6% vs. 42%, respectivamente.²⁶

En nuestro trabajo se encontró una menor incidencia de reacciones adversas tanto locales como sistémicas con el uso de DPTa en ambas series (primero y segundo refuerzo), tal como lo hallado en la bibliografía.^{8,9,13,14,19,25-27,30-32,34,39}

Las reacciones adversas locales con DPTa se redujeron globalmente en más de un 50%, siendo esta reducción más importante para el grupo de niños que recibió el primer refuerzo. Las reacciones adversas sistémicas, incluyendo fiebre, irritabilidad y decaimiento, se redujeron en un 75% con la DPTa, siendo la reducción más significativa en aquéllos que recibieron el segundo refuerzo. Esto último difiere de lo señalado por Bernstein y col., quienes observaron una mayor reducción en la incidencia de todas las reacciones adversas (excepto fiebre) en el grupo que recibió el primer refuerzo.²⁶

En relación al tiempo de aparición de las reacciones adversas locales, observamos que éstas se presentaron preferentemente en los dos días ulteriores a la aplicación, tanto de DPTa como de DPTc, lo que concuerda con otros datos bibliográficos.^{9,17,26,27} La aparición de reacciones adversas sistémicas mostró un patrón similar al descrito para las reacciones locales en los niños que recibieron DPTc. En los pacientes que completaron su serie de vacunación con DPTa, las reacciones adversas sistémicas, especialmente fiebre, aparecieron más tardíamente (al tercer o cuarto día). Este hecho podría tener implicancia clínica en el futuro si esta vacuna es incorporada al Esquema Nacional o bien cuando su uso se extienda. El pediatra está habituado a pensar en una reacción adversa a DPT en las primeras 48 horas posteriores a la aplicación de la vacuna. Con el uso de vacunas acelulares, la presencia de fiebre obligará al interrogatorio sobre el antecedente de vacunación con DPTa por lo menos una semana antes del comienzo del cuadro febril. Estos resultados concuerdan con los publicados por Black y col., quienes informaron un incremento en la incidencia de fiebre 7 a 10 días después de recibir DPTa.³⁶

Las tan temidas reacciones sistémicas severas, como fiebre mayor o igual a 40°, llanto persistente, convulsiones, síndrome de hipotonía e hiporrespuesta, han sido informadas en algunas publicaciones.³⁷⁻³⁹ En nuestro estudio no detectamos este tipo de reacciones, quizás debido al número de niños incluidos en la muestra.

Históricamente, la tos convulsa ha sido una enfermedad de niños, principalmente lactantes. Recientemente se han observado cambios en los patrones

epidemiológicos, detectándose un aumento del número de casos en niños mayores, adolescentes y adultos, posiblemente por la pérdida de la inmunidad conferida por la vacuna.⁴⁰⁻⁴³ Estos grupos se constituyen entonces como reservorio importante para la transmisión de la enfermedad a niños no vacunados, siendo especialmente preocupante la transmisión a niños menores de un año. Es por eso que, si bien no se recomiendan dosis de refuerzo de vacunas celulares en adultos por su alta reactogenicidad, se abriría la posibilidad, en el futuro, de vacunar a estos individuos con vacunas acelulares, obteniéndose así otros esquemas completos de vacunación, reduciéndose la circulación de *Bordetella pertussis* en la población.

Estas vacunas son evidentemente una firme realidad, pero en países en vías de desarrollo su alto costo impide, por el momento, pensar en su incorporación a los calendarios nacionales.

Por otra parte, también debemos pensar que las vacunas celulares han sido efectivas hasta el momento para el control de brotes epidémicos y que su eficacia en numerosos trabajos clínicos ha sido satisfactoria.

En nuestro país, la cobertura de DPT fue de alrededor del 82,77% en 1996; el desafío es reducir al mínimo las oportunidades perdidas de vacunación.

CONCLUSIONES

1. La vacuna DPTa redujo significativamente las

reacciones adversas locales y sistémicas de los niños vacunados con el primero y segundo refuerzo de la serie.

2. Las reacciones adversas locales:
 - Fueron más frecuentes en el segundo refuerzo con respecto al primero.
 - Se redujeron en más de un 50% con DPTa, siendo más relevante esa reducción para el primer refuerzo.
3. Las reacciones adversas sistémicas:
 - Fueron más frecuentes en el primer refuerzo.
 - Se redujeron un 75% con DPTa, siendo más significativa esta reducción para el segundo refuerzo.
4. Las reacciones locales con DPTc y DPTa aparecieron preferentemente en los dos primeros días posvacunación.
5. La aparición de reacciones sistémicas (especialmente fiebre) fue más tardía con el uso de DPTa.

Agradecimientos

La vacuna DPTa fue donada por el laboratorio Wyeth-Lederle. Agradecemos al servicio de Enfermería del sector Vacunación del Hospital R. Gutiérrez, especialmente a Blanca González, por su estrecha colaboración y a los padres de los niños incluidos en este estudio. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Heining U, Stehr K, Schmitt-Grohé S et al. Clinical characteristics of illness caused by *Bordetella pertussis*. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 306-09.
2. Nelson KE, Gavitt F, Batt MD et al. The role of adenoviruses in the pertussis syndrome. *J Pediatr* 1975; 86: 335-09.
3. Ministerio de Salud y Acción Social, Secretaría de Políticas de Salud y Regulación Sanitaria, Subsecretaría de Políticas de Salud y Relaciones Institucionales, Dirección de Estadísticas de Salud. Programa Nacional de Estadísticas de Salud. Argentina 1994; 38.
4. Mertsola J, Ruskanene O, Erola E, Viljanen MK. Intrafamiliar spread of pertussis. *J Pediatr* 1983; 103: 359-63.
5. Cherry JD, Brunnell PA, Golden GS, Karson DT. Report of task force on pertussis and pertussis immunization 1988. *Pediatrics* 1988; 81: 939-84.
6. Feigin RD, Cherry JD. Tos Ferina. En Feigin RD, Cherry JD eds. Tratado de infecciones en pediatría. 4ta ed. Philadelphia: McGraw Hill, 1997; 1149-1157.
7. American Academy of Pediatrics 1994. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases 23^o edition: 355-367.
8. Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy SM, Manclark CR. The nature and rate of adverse reactions associated with DPT and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 1981; 68: 650-60.
9. Pichichero ME, Francis AB, Blatter NM et al. Acellular pertussis vaccination of 2-month-old infants in the United States. *Pediatrics* 1992; 89: 882-87.
10. Pittman M. The concept of pertussis as a toxin-mediated disease. *Pediatr Infect Dis J* 1984; 3: 467-86.
11. Pittman M. Pertussis toxin: The cause of the harmful effects and prolonged immunity of whooping cough—a hypothesis. *Rev Infect Dis*. 1979; 1: 401-12.
12. Plotkin S, Cadoz M. The acellular pertussis vaccine trials: an interpretation. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 508-17.
13. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P et al. A controlled trial of two acellular vaccines and whole-cell vaccine against pertussis. *N Engl J Med* 1996; 334: 341-8.
14. Feldman S, Perry CS, Andrew M et al. Comparison of acellular (B type) and whole-cell pertussis-component diphtheria-tetanus-pertussis vaccines as the first booster

- immunization in 15 to 24 month-old children. *J Pediatr* 1992; 121: 857-61.
15. CDC. Pertussis vaccination: acellular pertussis vaccine for reinforcing and booster use-supplementary ACIP statement: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee ACIP. *MMWR* 1992; 41 (RR1).
 16. CDC. Pertussis vaccination: acellular pertussis vaccine for the fourth and fifth doses of the DTP series: update to the supplementary ACIP statement: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1992; 41 (RR-15).
 17. CDC. Food and Drug Administration approval of an acellular pertussis vaccine for the initial four doses of the diphtheria, tetanus, and pertussis vaccination series. *MMWR* 1996; 45: 676-77.
 18. *Boletín Epidemiológico Nacional*. 1995-1996.
 19. Noble GR, Bernier RH, Esber EC et al. Acellular and whole cell pertussis vaccines in Japan. Report of a visit by US scientists. *JAMA* 1987; 257: 1351-56.
 20. Kimura M, Kuno-Sakai H. Pertussis vaccines in Japan. *Acta Pediatr Jpn* 1988; 30: 143-153.
 21. Kimura M, Kuno-Sakai H. Current epidemiology of pertussis in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 705-9.
 22. Cherry JD. The epidemiology of pertussis immunization in the United Kingdom and the United States: a comparative study. *Curr Probl Pediatr* 1984; 14: 1-78.
 23. Romanus V, Jonsell R, Bergquist S-O. Pertussis in Sweden after the cessation of general immunization in 1979. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 364-71.
 24. Kimura M, Kuno-Sakai H. Developments in pertussis immunization in Japan. *Lancet* 1990; 336: 30-32.
 25. Morgan CM, Blumberg Da, Cherry JD et al. Comparison of acellular and whole-cell pertussis-component DPT vaccines: a multicenter double-blind study in 4-to 6- year-old children. *Am J Dis Child* 1990; 144: 41-5.
 26. Bernstein DI, Smith VE, Shiff GM, Rathfon HM, Boscia JA. Comparison of acellular pertussis vaccine with whole cell vaccine as a booster in children 15 to 18 months and 4 to 6 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 131-35.
 27. Pichichero ME, Badgett JT, Rodgers GC, Mc Linn S, Trevino-Scatterday B, Nelson JD. Acellular pertussis vaccine immunogenicity and safety of an acellular pertussis vs. a whole pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids as a booster in 18-to 24-month old children. *Pediatr Inf Dis J* 1987; 6: 352-63.
 28. Bernstein HH, Rothstein EP, Pichichero ME et al. Clinical reactions and immunogenicity of the BIKEN acellular diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine in 4-through 6-years old US children. *Am J Dis Child* 1992; 146: 556-559.
 29. Pichichero ME, Francis AB, Marsocci SM, Green JL, Disney FA. Comparison of a diphtheria and tetanus toxoids and bicomponent acellular pertussis vaccine with diphtheria and tetanus toxoids and whole cell pertussis vaccine in infants. *Am J Dis Child* 1993; 147: 295-99.
 30. Pichichero ME, Green JL, Francis AB, Marsocci SM, Litter T. Comparison of a three-component acellular pertussis vaccine with whole cell pertussis vaccine in two-month old children. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 193-96.
 31. Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: Adverse reactions. *Pediatrics* 1995; 96: S557-S566.
 32. Anderson EL, Belshe RB, Bartram J. Differences in reactogenicity and antigenicity of acellular and standard pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus in infants. *J Infect Dis* 1988; 157: 731-37.
 33. Englund JA, Decker MD, Edwards KM, Pichichero ME, Steinhoff MC, Anderson EL. Acellular and whole-cell pertussis vaccines as booster doses: a multicenter study. *Pediatrics* 1994; 93: 37-43.
 34. Lewis K, Cherry JD, Holroyd HJ et al. A double-blind study comparing an acellular pertussis-component DTP vaccine with a whole-cell pertussis component DTP vaccine in 18-month old children. *Am J Dis Child* 1986; 140: 872-76.
 35. Bernstein HH, Rothstein EP, Penridge Pediatric Associates et al. Comparison of a three-component acellular pertussis vaccine with a whole-cell pertussis vaccine in 15-through 20-month old infants. *Pediatrics* 1994; 93: 656-59.
 36. Black SB, Shinefeld HR et al. Safety and immunogenicity of Chiron/Biocrine recombinant acellular-diphtheria-tetanus vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 53-8.
 37. Blumberg DA, Lewis K, Mink CM, Christenson PD, Chatfield P, Cherry JD. Severe reactions associated with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine: detailed study of children with seizures, hypotonic-hyporesponsive episodes, high fevers, and persistent crying. *Pediatrics* 1993; 91: 1158-65.
 38. Griffin MR, Ray WA, Mortimer EA, Fenichel GM, Schaffner W. Risk of seizures and encephalopathy after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *JAMA* 1990; 263: 1641-45.
 39. Blennow M, Granström. Adverse reactions and serologic response to a booster dose of acellular pertussis vaccine in children immunized with acellular of whole-cell vaccine as infants. *Pediatrics* 1989; 84: 62-67.
 40. Smith S, Tilton RC. Acute *Bordetella pertussis* infection in an adult. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 429-30.
 41. Nanning ME, Shinefield HR, Edwards KM, Black SB, Fireman BH. Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population. *JAMA* 1996; 275: 1672-73.
 42. Schmitt-Grohe S, Cherry JD, Heining U, Uberall MA, Pineda E, Stehr K. Pertussis in German adults. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 860-66.
 43. Deville JG, Cherry JD, Christerson PD et al. Frequency of unrecognized *Bordetella pertussis* infections in adults. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 639-42.