



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 004-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2020 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA HEXAVALENTE QUE CONTIENE LA FORMA ACELULAR EN COMPARACIÓN A LA VACUNA PENTAVALENTE (CON COMPONENTE DE CÉLULAS COMPLETAS) EN NIÑOS QUE PRESENTAN PROBLEMAS NEUROLÓGICOS

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

Enero, 2020



IETSI INSTITUTO DE
EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN
EsSalud

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-EsSalud.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-EsSalud.
4. Yuani Miriam Román Morillo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

El equipo redactor manifiesta no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de la vacuna hexavalente que contiene la forma acelular en comparación a la vacuna pentavalente (con componente de células completas) en niños que presentan problemas neurológicos. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú. 2020.

LISTA DE ABREVIATURAS

AEFI	Eventos adversos después de la inmunización (por sus siglas en inglés)
AHRQ	The Agency for Healthcare Research and Quality
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú
DGPCyT	Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI
DPT	Vacuna combinada contra la difteria, pertusis y tetanos
DTwP	Vacuna combinada contra difteria, tetanos y pertusis celular
DTaP	Vacuna combinada contra difteria, tetanos y pertusis acelular
aP	Vacuna contra pertusis acelular (por sus siglas en inglés)
wP	Vacuna contra pertusis de células completas (por sus siglas en inglés)
EA	Eventos adversos
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	(US) Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
HHE	Episodios de hipotonía hiporeactividad (por sus siglas en inglés)
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MMR	Vacuna triple viral contra sarampión, paperas y rubeola (por sus siglas en inglés)
MA	Meta-análisis
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NTS	Norma Técnica de Salud
OMS	Organización mundial de la salud
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
RAM	Reacción adversa a medicamentos
RS	Revisión Sistemática
VHB	Virus de la hepatitis B



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	9
A. ANTECEDENTES.....	9
B. ASPECTOS GENERALES.....	10
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: VACUNA HEXAVALENTE.....	12
III. METODOLOGÍA	13
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	13
B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	13
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	13
IV. RESULTADOS	14
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	15
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	16
i. Guías de práctica clínica.....	16
ii. Revisiones sistemáticas.....	17
iii. Estudios de vigilancia.....	22
V. DISCUSIÓN	26
VI. CONCLUSIONES	30
VII. RECOMENDACIONES	32
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La pertusis (tos ferina) sigue siendo un importante problema de salud pública en países de medianos y bajos ingresos. Esta enfermedad es causada por la infección de la bacteria *Bordetella pertussis*. Las manifestaciones más severas incluyen tos prolongada que dura varias semanas, que con frecuencia se presenta en paroxismos que finalizan con un “gallo” inspiratorio. La enfermedad puede ser fatal en niños y lactantes.
- El esquema nacional de vacunación infantil incluye la vacuna pentavalente, la cual protege contra las infecciones causadas por: *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae tipo b* y el virus de la Hepatitis B (VHB). La combinación de la vacuna contra difteria, tétanos y pertusis se le conoce como DTP. Dependiendo del tipo de componente de la pertusis, se le denomina DTwP o DTaP. Esto debido a que la vacuna puede ser de célula entera, es decir, que incluye al organismo entero de la pertusis (i.e., DTwP o celular), o puede ser acelular, es decir, que la vacuna contiene solo una parte del organismo de la pertusis (i.e., DTaP). Actualmente, dentro del país la vacuna pentavalente utilizada incluye al organismo entero (i.e., DTwP o celular).
- Así, a la fecha la vacuna pentavalente está disponible dentro del esquema de vacunación nacional; no obstante, existe preocupación, por parte de algunos médicos pediatras de la institución, en que esta vacuna al incluir la versión celular de la pertusis (DTwP) podría aumentar el riesgo de presentar eventos adversos neurológicos en aquellos niños con una condición neurológica de base. Por lo tanto, se ha enviado al IETSI la solicitud de evaluación de la vacuna hexavalente como una alternativa. Esta vacuna aparte de proteger contra la polio, a diferencia de la pentavalente actualmente utilizada, incluye la versión acelular de la pertusis (DTaP). Así, el objetivo del presente documento fue evaluar la eficacia y seguridad del uso de la vacuna hexavalente (que contiene la forma acelular de pertusis) en comparación con la vacuna pentavalente actualmente utilizada a nivel nacional (con la forma celular de pertusis), con especial énfasis en los eventos adversos de tipo neurológicos en la población de niños con algún problema neurológico de fondo.
- Luego de realizar una búsqueda sistemática de la literatura científica, no se identificaron estudios que hayan comparado estas dos formulaciones de vacunas incluyendo exclusivamente a niños con enfermedad neurológica. En su lugar, se identificó un documento de recomendaciones de la Organización mundial de la salud (OMS), dos revisiones sistemáticas, y un estudio de vigilancia activa. Asimismo, se incluyó el “Informe de seguridad para vacuna hexavalente y pentavalente” realizado por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI.



- La OMS en un documento de posición publicado en 2015 recomienda que los programas nacionales que administran la vacuna con formas de pertusis celulares (wP) deberían continuar usándola en el esquema primario de vacunación. Por otro lado, menciona que si un programa nacional considera reemplazar la vacuna wP con la vacuna con formas de pertusis acelulares (aP), debía igualmente considerar la necesidad de incluir dosis de refuerzo o *booster* y estrategias adicionales como la inmunización materna en caso de resurgencia de la pertusis. Esto debido a que, al momento de realizar dicho documento, existían datos que sugerían que la protección disminuía en niños que habían recibido la primera vacunación con aP, especialmente en menores de 6 años, situación que no ocurría cuando la primera vacunación se realizaba con wP.
- Respecto a la seguridad, la OMS en dicho documento de posición, menciona que ambas formas de vacunas (aP y wP) son seguras. Asimismo, aclara que son falsas las asociaciones que históricamente se han hecho entre las vacunas wP con la aparición de problemas neurológicos a largo plazo. Con respecto a las contraindicaciones, tanto las vacunas con formas de pertusis celulares (wP) como acelulares (aP) mencionan en su etiqueta de uso, la contraindicación por hipersensibilidad conocida o desarrollada a alguno de los componentes de la vacuna. Asimismo, se menciona que, como con cualquier otra vacuna, se debe posponer su administración en personas que padezcan enfermedades febriles agudas o se haya presentado una encefalopatía de etiología desconocida en los 7 días siguientes a la vacunación previa con una vacuna con componente anti-tos ferina. Para este último punto, específicamente la etiqueta de uso de la vacuna hexavalente acelular menciona que la vacunación anti-tos ferina se debe discontinuar y la serie de vacunación se debe continuar con las vacunas antidiftérica-antitetánica, antihepatitis B, antipoliomielítica y anti Hib. Finalmente, la vacuna pentavalente celular (wP) menciona que, si bien hay pocas contraindicaciones para la primera dosis de esta vacuna, el uso del componente de pertusis está contraindicado en casos de ataques o signos cerebrales anormales en el recién nacido u otras anormalidades neurológicas serias, en dichos pacientes se debe de administrar los otros componentes de la vacuna de manera separada sin incluir el componente de la pertusis.
- Por otro lado, la revisión sistemática (RS) de Cochrane por Zhang L et al., 2014, mostró que existe significativamente menor riesgo de sufrir de convulsiones y episodios de hipotonía hipo reactividad (HHE) después de la serie primaria de inmunización con la forma acelular de la vacuna, comparada con la de células completas. Por otro lado, no se reportaron casos de encefalopatía con ninguna de las vacunas [celular (wP) o acelular (aP)].
- Otra reciente RS por Patterson et al., 2018, de menor calidad metodológica que la RS de Zhang L et al., 2014, i.e., incluyó estudios de cualquier diseño y solo se



evaluó los efectos adversos después de la primera dosis de la serie primaria de vacunación, encontró que ninguno de los estudios incluidos reportó convulsiones o HHE con la primera dosis, por lo que no pudieron realizar algún meta-análisis. En esta RS no se evaluaron a las encefalopatías.



- El estudio de vigilancia activa de Canadá (IMPACT) comparó las hospitalizaciones por efectos adversos después de la vacunación contra pertusis, entre dos periodos: del periodo 1995-1996, cuando se incluía a la vacuna wP, con el periodo 1998-2001, en el que la forma aP había reemplazado a la de células enteras (wP). Se observó que las hospitalizaciones debidas a convulsiones febriles o HHE disminuyeron significativamente en el periodo de 1998-2001. Se usó como control la incidencia de hospitalizaciones por efectos adversos debidas a la vacunación con la vacuna triple viral (MMR). No obstante, estos datos deben ser tomados con cautela puesto que pueden existir otras variables, que no se hayan considerado en el análisis, que podrían estar asociadas a la intervención, así como a la disminución de la incidencia de hospitalización por convulsiones febriles o HHE por otras razones.



- Por último, el informe de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI (DGPCFyT), Centro de referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud, luego de realizar una evaluación de la información disponible a nivel mundial y específicamente en Perú concluye que se carece de evidencia suficiente que señale que la vacuna hexavalente (con aP) sea más segura que la pentavalente (con wP) en niños con antecedentes de problemas neurológicos.



- En conclusión, el reporte de farmacovigilancia realizado por el centro de referencia institucional concluye que una vacuna no sería más segura que la otra, en línea con lo mencionado por la OMS. De hecho, la OMS considera que los países que cambien a una vacuna que incluya la versión acelular de la pertusis en el esquema primario de vacunación debería traer consigo la consideración de incluir una estrategia adicional de refuerzo, puesto que existen datos que sugerían que la protección disminuía en niños que habían recibido la primera vacunación con aP, especialmente en menores de 6 años, disminución que no ocurrió cuando se utilizaba la vacuna con wP. Por otro lado, la evidencia de la RS de Cochrane por Zhang L et al., 2014 y el estudio de farmacovigilancia IMPACT sugerirían que la vacuna aP tendría menor riesgo de provocar convulsiones y HHE en niños menores de 6 años, comparado con la vacuna wP. Esto último cobra especial relevancia al tratarse de niños con enfermedades neurológicas de base, muchas de ellas con convulsiones como parte del cuadro clínico y quienes tendrían mayor disponibilidad o menor umbral para sufrirlas.

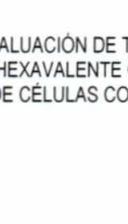
- Debido a que la principal diferencia entre la vacuna hexavalente y la pentavalente actualmente incluida en el esquema de vacunación, recae en el tipo de vacuna de pertusis incluida (celular [wP] versus acelular [aP]), se consideró apropiado evaluar otras alternativas de vacunas que incluyeran la pertusis acelular. Así, tomando en cuenta la NTS N° 141-MINSA/2018/DGIESP “Norma Técnica de Salud que establece el Esquema Nacional de Vacunación” y las vacunas disponibles a nivel nacional, se propone el uso de la combinación de la vacuna contra la hepatitis B (HvB) más la vacuna contra Haemophilus influenzae tipo B (Hib) y la vacuna contra la difteria, pertusis y tétanos (DPT), esta última contiene el componente pertusis acelular.
- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de vacuna hexavalente. Se recomienda seguir las alternativas estipuladas en la NTS N° 141-MINSA/2018/DGIESP para pacientes en los que se estima que la vacuna contra pertusis de células completas (wP) puede tener algún riesgo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del uso de la vacuna hexavalente (que contiene la forma acelular de pertusis) en comparación con la vacuna pentavalente utilizada actualmente a nivel nacional (que contiene la forma celular de pertusis), con especial énfasis en los eventos adversos de tipo neurológico en la población de niños con algún problema neurológico de fondo. Se realiza esta evaluación a solicitud de la Dra. Olguita Del Aguila Del Aguila médica infectóloga pediatra, quien a través del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati y siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de la vacuna hexavalente según la siguiente pregunta PICO:

 <p>P</p>	Paciente pediátrico menor de 15 meses con problemas neurológicos* y vacunación primaria incompleta *Problema neurológico : Daño y otras patologías del sistema nervioso central
 <p>I</p>	Vacuna hexavalente x 0.5 ml *Cada vacuna hexavalente x 0.5 ml contiene: toxoide diftérico > 20UI, Toxoide tetánico > 40 UI, Antígeno de Bordetella Pertusis acelular compuesta: Toxoide pertúsico: 25 mgr y Hemaglutinina Filamentosa: 25 mgr, Polio virus inactivado P1:40 unidades, P2: 8 unidades, P3: 32 unidades, HBsAg (rADN): 10m cg, Polisacarido de Hib: 12 mgr conjugado con proteína de Tétanos 22 mcg; absorbido en Hidróxido de Aluminio.
<p>C</p>	No hay comparador disponible aprobado en EsSalud ni en el esquema de vacunación Nacional, para el perfil clínico del caso. Se dispone con vacuna pentavalente con pertusis de célula completa que no está recomendado para este tipo de pacientes.
 <p>O</p>	Mayor seguridad: <ul style="list-style-type: none"> - Disminución de complicaciones neurológicas debido a la presencia de eventos adversos asociados a la pertusis de células completas como: convulsiones y SHH (síndrome hipotonía hiporrespuesta) - Disminución del riesgo de presentación de eventos adversos serios. - Menor número de reacciones adversas: locales, sistémicas, neurológicas, inmunológicas - Disminución del riesgo de errores programáticos asociados a la inmunización.

Luego de la revisión del expediente durante una reunión técnica realizada con los médicos especialistas y los representantes del equipo evaluador del IETSI; se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica.

Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

Pregunta PICO validada con especialista

P	Paciente pediátrico menor de 15 meses con problemas neurológicos* y vacunación primaria incompleta
I	Vacuna hexavalente 0.5 ml**
C	Vacuna pentavalente [§]
O	Eficacia Eventos adversos [§]

*daños y otras patologías del sistema nervioso central.

**vacuna combinada antidiftérica, antitetánica, anti tos ferina acelular, anti hepatitis B, antipoliomielítica y anti haemofilus influenza b.

§ vacuna pentavalente de células enteras de pertusis.

§ enfocado a daños neurológicos.

B. ASPECTOS GENERALES

La pertusis (tos ferina) sigue siendo un importante problema de salud pública en países de mediano y bajo ingresos. Esta enfermedad es causada por la infección de la bacteria *Bordetella pertussis*. Las manifestaciones más severas incluyen tos prolongada que dura varias semanas, que con frecuencia se presenta en paroxismos que finalizan con un "gallo" inspiratorio. La enfermedad puede ser fatal en niños y lactantes (Edwards 2013).

Las vacunas de pertusis de células completas tratadas con formalina (wP) fueron ampliamente introducidas en los países desarrollados en la mitad del siglo XX y se incluyeron como parte de los programas ampliados de inmunización en 1974. Las vacunas wP se producen en base al cultivo regular de cepas seleccionadas de *Bordetella pertussis*, que luego son calentadas y tratadas con formalina para inactivarlas y no ser capaces de replicarse, por lo que son consideradas bacterias muertas. La respuesta inmune a las vacunas wP está dirigida a una variedad de antígenos de las células de bacterias completas, a la vez que se han observado diferencias significativas en la respuesta inmune a varios antígenos entre las diferentes vacunas de wP. En este proceso no se pueden eliminar componentes no deseados como la endotoxina, por lo que un nivel aceptable de potencia esta inevitablemente asociado con una mayor incidencia de efectos adversos.

La preocupación de posibles relaciones entre las vacunas wP con condiciones neurológicas condujo al desarrollo de las vacunas con componentes acelulares de pertusis (aP) en la década de los 70s y fue ampliamente usada primero en Japón en 1980 (Sato 1984). Las vacunas de pertusis acelular (aP) se producen mediante la recombinación o aislamiento de antígenos purificados de *Bordetella pertussis* (Jefferson 2003; Singh 2006). Uno o más de estos antígenos extraídos son incluidos en varias combinaciones para producir una vacuna. Las vacunas aP difieren entre sí, respecto al clon de la bacteria usada para la producción, los métodos de limpieza y detoxificación, los adyuvantes agregados y el uso de preservativos (WHO 2010). La contribución exacta de los diferentes antígenos no está bien establecida.

Desafortunadamente, el descrédito infundado hacia la vacuna wP se asentó en 1976 con el estudio Nacional de encefalopatía infantil en el Reino Unido, el cual sugirió que la vacuna DTwP produciría muy raramente encefalopatía en los niños que previamente estuvieron aparentemente normales en sus funciones neurológicas. Sin embargo, esta sugerencia no fue confirmada en el estudio de seguimiento que usó datos del estudio original (Miller 1989 y 1993) o en investigaciones posteriores (Ray 2006 y Brown 2007).

Desde la introducción de la aP en Japón en los 80s; entre 1990-1992 los países de mayores ingresos fueron reemplazando la vacuna wP por la de aP debido a preocupaciones relacionadas con la seguridad de la primera y se aprobó su uso dentro del esquema de vacunación de la niñez en 1996. Durante el periodo 1997-1999 ambas formas (aP y wP) estaban disponibles. Ya para el año 2000 muchos países de altos ingresos introdujeron las vacunas aP que contienen de 2 a 5 antígenos purificados (Von Konig 2009, Pertusis Vaccines- WHO Position Paper) y algunos países como Estados Unidos retiraron del mercado a la vacuna wP.

Sin embargo, las vacunas wP siguen siendo las vacunas de mayor uso en el mundo y de elección para los programas nacionales de vacunación de países de bajos ingresos, porque son altamente efectivas contra la pertusis y así más costo-efectivas (Singh 2006; WHO 2010). En la mayoría de los países donde son utilizados, se incluyen dentro de un esquema de primera vacunación de tres dosis, administrados en varios intervalos de tiempo durante el primer año de vida, seguido en algunos países por uno o dos refuerzos entre los 15 meses y cinco años de vida.

Los esquemas de vacunación de la infancia incluyen varias vacunas contra varias enfermedades. Resulta por ello conveniente el uso de vacunas combinadas, lo cual evita las múltiples inyecciones y el consecuente no cumplimiento de la inmunización primaria infantil. Para ello, existen disponibles las vacunas pentavalentes combinadas y recientemente las hexavalentes. Las vacunas pentavalentes están dirigidas contra cinco patógenos, difteria, tétanos, pertusis, hemofilius influenza tipo b y hepatitis B. Para esta vacuna combinada el componente de pertusis puede ser el tipo de células completas (DTwPHibHepB) o el acelular (DTaPHibHepB). En el Perú, el esquema nacional de vacunación infantil está incluida la vacuna pentavalente (DTwPHibHepB), administrada

en tres dosis a los 2,4 y 6 meses y un refuerzo a los 18 meses y 4 años con la vacuna DPT. También, existen tres formulaciones de vacunas disponibles en el mundo: Infanrix Hexa®, usada desde 2000; Hexyon®, desde el 2013, y Vaxelis®, recientemente autorizada por la Food and Drug Administration (FDA).

Los médicos pediatras de la institución sugieren que la vacuna de pertusis de células enteras produce mayores efectos adversos de tipo neurológico que su forma acelular. Por ello, el objetivo del presente dictamen es la evaluación de la mejor evidencia respecto a la eficacia y efectos adversos de tipo neurológicos del uso de la vacuna pentavalente (con wP) en niños con problemas neurológicos, respecto al uso de la vacuna hexavalente que contiene la forma aP.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: VACUNA HEXAVALENTE

Infanrix hexa®, es una vacuna conjugada disponible en suspensión para inyección contra difteria, tétanos, pertusis (componente acelular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivada) y *Haemofilus influenzae* tipo b (Hib). Infanrix hexa® está contraindicada en niños que han sufrido de encefalopatía de causa desconocida durante los 7 días después de una vacunación previa con vacunas que contengan la vacuna contra pertusis. En estas circunstancias la vacunación contra la pertusis debe ser discontinuada y el curso de la vacunación debe ser continuado con la de tetanos-difteria, hepatitis B, polio y Hib.

Tabla 1: Precio de vacunas según listado de OMS:

Vacuna	Presentación (dosis)	costo promedio ponderado por dosis*
DPT HepB HIB (pentavalente) líquida (pediátrica)	1	\$1.0905
DTaP-Polio inactivada-Hib (pentavalente acelular) (jeringa prellenada)	1	\$14.8000
DTaP-IPV**-HEPB†-Hib (hexavalente acelular)	1	\$21.1200
Hepatitis B recombinante pediátrica	1	\$0.2165

Tabla extraída y modificada del programa ampliado de inmunizaciones de la OMS.

Los costos mencionados han sido obtenidos de la lista de precios del fondo rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

*Precio en dólares americanos.

**Polio inactivada.

† HEPB Hepatitis B.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y efectos adversos de tipo neurológico del uso de la vacuna pentavalente (con wP) en niños con problemas neurológicos, respecto al uso de la vacuna hexavalente que contiene la forma aP. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (PubMed-Medline) y Health Systems Evidence. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Agency for Health care Research and Quality (AHRQ), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y The Scottish Medicines Consortium (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD



Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó por extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA



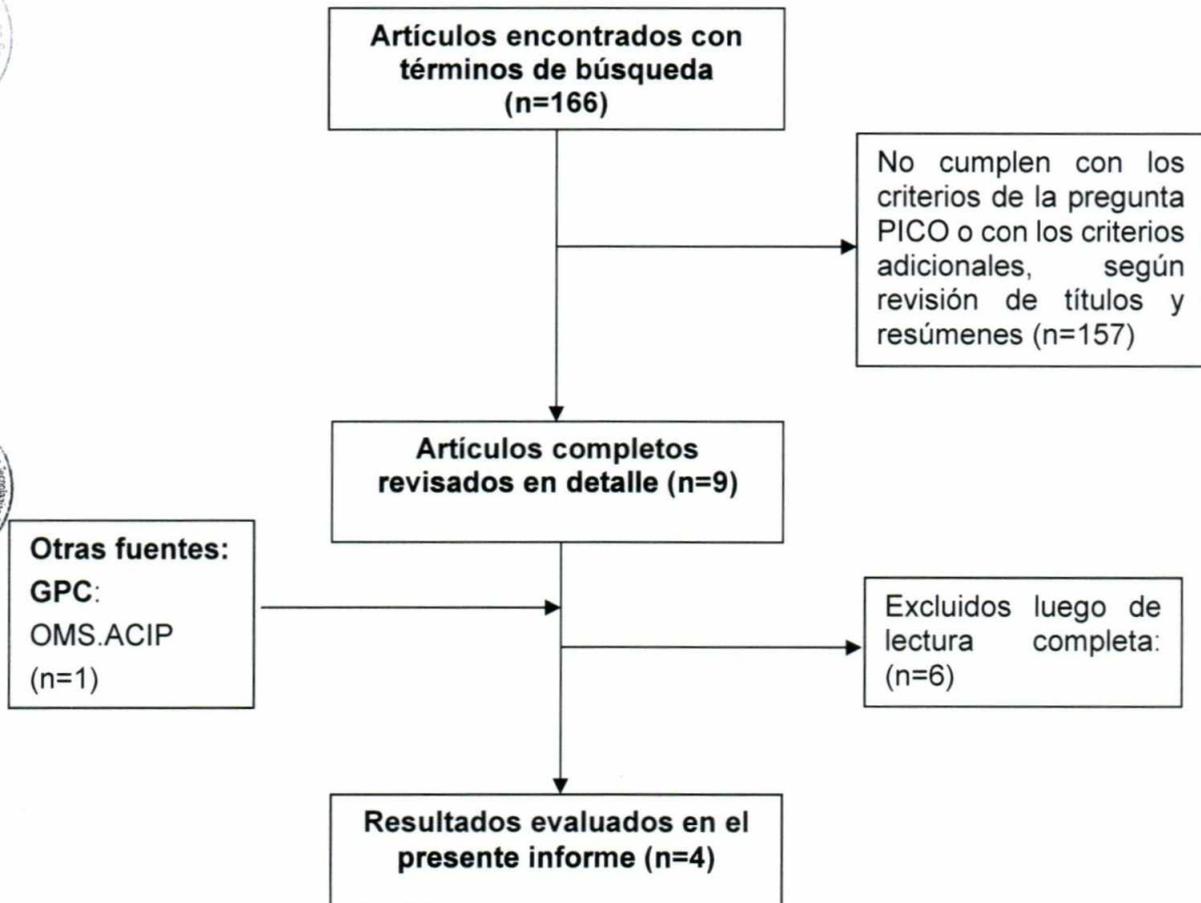
Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos MeSH¹, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

- Pertusis células enteras: Whooping Cough, whoop, *Bordetella pertussis*
- Pertusis acelular: Vaccines, Acellular

¹ Término MeSH (acrónimo de *Medical Subject Headings*): es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de la vacuna hexavalente en niños con problemas neurológicos, respecto al uso de la vacuna pentavalente que contiene la forma wP.

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Weekly epidemiological Record OMS - 2015. Pertusis vaccines: WHO position paper – August 2015.

Revisiones sistemáticas

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Zhang L et al., 2014 - Acellular vaccines for preventing whooping cough in children.
- Patterson – 2018. Comparison of adverse events following immunisation with acellular and whole-cell pertusis vaccines: A systematic review.

Estudios de vigilancia

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Le Saux et al., 2003 - Decrease in Hospital Admissions for Febrile Seizures and Reports of Hypotonic-Hyporesponsive Episodes Presenting to Hospital Emergency Departments Since Switching to Acellular Pertusis Vaccine in Canada: A Report From IMPACT.
- Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI (DGPCFyT), Centro de referencia Insitucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud 2019 - "Informe de seguridad para vacuna hexavalente y pentavalente".



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

Weekly epidemiological Record OMS - 2015. Pertusis vaccines: WHO position paper – August 2015

La OMS afirma que se puede obtener protección con la inmunización primaria ya sea con la vacuna wP o aP. Aunque las vacunas que contienen wP están más comúnmente asociadas con reactogenicidad² local y sistémica, ambas vacunas tienen excelentes registros de seguridad.

En este documento publicado en 2015, la OMS recomienda que en caso de que un sistema de salud proponga el reemplazo de la vacuna wP por la aP en el esquema de vacunación primario, este solo debe ser considerado si están asegurados un refuerzo (*booster*) de manera sostenida o la inmunización materna. Esta recomendación procede de los resultados provenientes de los estudios realizados a raíz de un incremento de casos de pertusis en varios países.

Los datos epidemiológicos muestran que existe una disminución de la inmunidad en niños en edad escolar, adolescentes y adultos jóvenes que recibieron la vacunación con aP. Asimismo, los estudios de modelamiento con animales (mono babuino) sugieren que la protección adquirida con la primera vacunación usando las vacunas aP disminuye con el tiempo y tendría un impacto limitado en la infección y transmisión de la tos ferina. Aunque las razones del resurgimiento de la tos ferina en un número de países fueron complejas y variables entre países, la duración más corta de protección y el menor impacto de las vacunas aP sobre la infección y transmisión tengan probablemente un rol clave.

En este documento se afirma que existe evidencia que muestra que la protección después de dosis de *booster* con aP disminuye más rápido en personas que recibieron la primera vacunación con aP que aquellas con wP (Sheridan, Quinn 2014). Estudios de vigilancia en los Estados Unidos han demostrado un incremento de la incidencia de casos de pertusis entre niños de 7 a 10 años que fueron vacunados con 5 dosis de la vacuna aP. En 2010, el estado de California, que tiene una alta cobertura de vacunación en niños, reportó el mayor número de casos de pertusis en 52 años. Estos datos sugieren que las vacunas aP que son usadas en lugares de baja incidencia, la primera vacunación de 3 dosis y un *booster* en el segundo año de vida, proveerían insuficiente protección a niños > 6 años. Por lo tanto estas dosis deberían ser seguidas de una dosis *booster* adicional en el momento de entrar al colegio. Los datos también sugieren un mayor declive de la protección después de dosis *booster* repetidas. En contraste, la

² Reactogenicidad: capacidad para generar reacciones adversas.

vacuna wP usada al menos como la primera dosis brinda protección de mayor duración independientemente de las dosis subsecuentes.

Respecto a la seguridad de las vacunas contra pertusis, en este documento de la OMS, se aclaran las falsas asociaciones que históricamente se han hecho entre las vacunas wP con la aparición de problemas neurológicos a largo plazo. Se hace referencia a varios estudios que no confirmaron esta asociación como el estudio de seguimiento que usó datos del estudio original (Miller 1989 y 1993) o en las investigaciones posteriores (Ray 2006 y Brown 2007).

En general, la OMS recomienda que los programas nacionales que actualmente administran la vacuna wP deben continuar usándola en el esquema primario de vacunación. Por otro lado, recomienda que los programas nacionales que actualmente usan la vacuna aP pueden continuar usándola, pero deben considerar la necesidad de incluir dosis *booster* y estrategias adicionales como la inmunización materna en caso de resurgencia de la pertusis

ii. Revisiones sistemáticas

Zhang L et al., 2014 - Acellular vaccines for preventing whooping cough in children

Esta RS Cochrane tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de las vacunas de pertusis acelular en los niños menores de 6 años, comparada con las vacunas de células completas.

Para la evaluación de la eficacia de las vacunas de aP se incluyeron ECA con seguimiento activo y verificación de los casos por laboratorio. Para la evaluación de la seguridad se incluyeron ECA con seguimiento activo para minimizar el potencial riesgo de sesgos en el reporte de los casos de pertusis. El seguimiento pasivo se basa en el reporte espontáneo por parte de los padres o en el monitoreo de los registros de laboratorio. Este tipo de reporte ha mostrado conducir a un sesgo en la determinación de caso, debido a que los casos en personas vacunadas tienden a ser menos severas que las no vacunadas y por lo tanto es menos probable que busquen atención médica.

Los autores de esta RS consideraron que era necesaria la verificación por laboratorio debido a que las definiciones de casos de pertusis en base solo a criterios clínicos no son específicos. No se consideraron a ensayos que solamente examinaron la respuesta de anticuerpos, debido a que no se ha encontrado algún nivel de anticuerpos que se correlacione con la eficacia clínica de las vacunas contra la pertusis.

Se evaluaron los siguientes desenlaces de seguridad:

1. Falla en completar todas las dosis de la serie primaria de inmunización debido a eventos adversos

2. Mortalidad por cualquier causa
3. Mortalidad por infección
4. Encefalopatía
5. Convulsiones
6. Episodios de hipotonía hipo reactividad (HHE)
7. Eventos adversos menores generalmente considerados como asociados a las vacunas wP: anorexia, somnolencia, fiebre, irritabilidad, llanto prolongado, vómitos y dolor/hipersensibilidad, enrojecimiento e hinchazón del sitio de la inyección.



Se incluyeron a seis ensayos sobre eficacia en 46,238 participantes y 52 sobre seguridad en 136,541 participantes. La mayoría de los datos de seguridad no reportaron los métodos para la generación de la secuencia de aleatorización y cegamiento, lo cual dificultó la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios.

Los autores agruparon los datos respecto a la seguridad de los estudios individuales en un MA, pero no pudieron hacer lo mismo con los datos de eficacia, debido a las diferencias en los diseños de los estudios.



Eficacia de las vacunas aP versus wP

La eficacia de las vacunas multicomponentes (≥ 3 componentes) en prevenir la tos ferina típica (caracterizada por 21 o más días consecutivos de tos paroxística con confirmación de infección por *Bordetella pertussis*), varió entre 84 % y 85 %. La prevención de la enfermedad leve por pertusis (caracterizada por siete o más días consecutivos de tos con confirmación de la infección) varió entre 71 % y 78 %.

En contraste, la eficacia de las vacunas de uno o dos componentes varió entre 59 % y 78 % contra la tos ferina clásica y de 41 % a 58 % contra la enfermedad leve por pertusis. Las vacunas multi-componente acelulares son más efectivas que las vacunas de baja eficacia de células completas, pero puede ser menos efectiva que las vacunas de células completas de más alta eficacia.



Seguridad

Mortalidad global

El riesgo de morir por cualquier causa no difirió entre los participantes que recibieron la vacuna acelular y entre aquellos que recibieron la de células enteras (nueve ensayos, N=122,451 participantes; RR=0.87, IC 95 %: 0.62 - 1.22, p=0.41).

Encefalopatía

No se observaron casos de encefalopatía después de la serie primaria de inmunización de 81,601 participantes con la vacuna acelular y en 32,161 con la vacuna de células completas (nueve ensayos).

Convulsiones

El riesgo de convulsiones después de la serie primaria de inmunización fue significativamente más baja en los participantes que recibieron la vacuna acelular comparada con aquellos que recibieron la vacuna de células completas (quince ensayos, N=124,387; RR=0.47, IC 95 %: 0.31 - 0.73, p=0.0007, I² =0.0 %).

Episodios de hipotonía hipo reactividad (HHE)

El riesgo de HHE después de la serie primaria de inmunización fue significativamente más bajo en los participantes que recibieron la vacuna acelular comparada con aquellos que recibieron la vacuna de células completas (once ensayos, N=121,573; RR=0.26, IC 95 %: 0.08 - 0.81, p=0.02, I² =50.0 %).

Reacciones adversas menores

La anorexia, somnolencia, fiebre, irritabilidad/agitación, llanto prolongado, vómitos y dolor/sensibilidad/inflamación/enrojecimiento del sitio de la inyección después de la mayoría de las dosis de vacuna, fueron significativamente menos comunes en los participantes que recibieron la vacuna acelular que aquellos que fueron inmunizados con la vacuna de células enteras.

Conclusiones

Todas las vacunas aP reportaron eficacia contra la pertusis. Las vacunas acelulares con tres o más componentes (vacunas multicomponentes) son efectivas tanto contra la tos ferina clásica (severa) como con las formas leves de la enfermedad.

Las vacunas aP causan menos efectos adversos que las vacunas de células completas durante las series primarias de inmunización.

El riesgo de muerte por cualquier causa y la muerte por infección fueron similares entre las personas que recibieron la vacuna acelular y aquellas que recibieron la vacuna de células completas.

Las vacunas acelulares tienen menor probabilidad de causar convulsiones febriles y EHH durante las series primarias de vacunación. No se observó ningún caso de encefalopatías en ninguna persona que recibió la vacuna acelular o de células completas.

Respecto a la seguridad, el meta-análisis de 52 estudios proporciona evidencia robusta sobre la superioridad de las vacunas aP sobre las vacunas wP. Sin embargo, la heterogeneidad entre los resultados de los estudios merece especial consideración. Muchos de los desenlaces de seguridad en la comparación de vacunas aP y wP estaban rodeados de una heterogeneidad significativa. Esta heterogeneidad no invalida los hallazgos de las diferencias significativas en varios desenlaces debido a que los estimados puntuales de los estudios individuales fueron en su mayoría a favor a las



vacunas aP. En otras palabras, los resultados de los estudios individuales fueron diferentes cuantitativamente y no cualitativamente. Las posibles explicaciones para esta heterogeneidad incluyen las diferencias entre los estudios en la definición o en la recolección de los eventos adversos, el uso de diferentes esquemas de vacunación, (la reactividad entre aP y wP es menor en los esquemas más tempranos) y diferencias en la duración del tiempo en el que se recogieron los eventos adversos, entre otros.



Patterson - 2018. Comparison of adverse events following immunisation with acellular and whole-cell pertussis vaccines: A systematic review

En esta RS, no se consideró como objetivo primario la comparación de efectos adversos entre la vacunación con wP y aP después de recibir la serie primaria de vacuna sino la descripción de las frecuencias de los eventos adversos después de la inmunización (AEFI, por sus siglas en inglés): después de la primera, segunda y tercera dosis de la vacuna wP y después de la primera dosis de la vacuna aP.



Como objetivo secundario, los autores se plantearon hacer comparaciones entre las frecuencias de los AEFI entre las vacunas wP y aP luego de la primera dosis, así como comparar la frecuencia de los AEFI asociados con la primera dosis y la segunda/tercera dosis de wP.

Los objetivos primarios de esta RS fueron:

- 1- Describir la frecuencia de los AEFI asociados con la primera dosis con la vacuna de wP
- 2- Describir la frecuencia de los AEFI asociada con la segunda y tercera dosis de la vacuna wP
- 3- Describir la frecuencia de los AEFI asociada con la primera dosis de la vacuna aP

Los objetivos secundarios:

- 1- Comparar las frecuencias de AEFI asociadas con la primera dosis de las vacunas wP y aP
- 2- Comparar las frecuencias de AEFI asociada con la primera y segunda/tercera dosis de las vacunas wP



Se incluyeron varios diseños de estudios incluyendo los de cohorte, caso-control, transversales, estudios post-marketing, estudios de vigilancia de vacunas y ECA; en niños ≤ 6 años que recibieron la vacunación primaria contra pertusis y que hayan evaluado la aparición de eventos adversos relacionados con la vacuna que hayan aparecido dentro de las primeras 72 horas luego de la vacunación. Estos EA incluyeron a:

- Reacciones locales generalizadas (enrojecimiento de la zona de inyección), hinchazón y dolor

- Disminución del movimiento de las extremidades
- Fiebre $>38^{\circ}$ C
- Irritabilidad
- Somnolencia
- Vómitos
- Llanto persistente
- Convulsiones
- Episodios de hipotonía-hiporespuesta (HHE)



Se incluyeron 47 estudios que fueron publicados entre 1981 y 2014. La mayoría eran estudios de un solo brazo (n=36; cualquier vacuna wP o aP) y solo 11 estudios compararon los AEFI asociados con las vacunas wP y aP. La mayoría de los estudios se realizaron en países de altos ingresos (n=37) y solo dos se realizaron en países de bajos ingresos.

Debido a la alta heterogeneidad de los estudios de un solo brazo (n=36), no se calcularon las prevalencias acumuladas de las AEFI con wP y aP. Debido a un amplio rango de marcas de las vacunas utilizadas en los estudios, no se calcularon las prevalencias de AEFI según la marca de la vacuna.

MA comparando los EA asociados con la primera dosis de la vacuna wP y aP

Se incluyeron 11 estudios con 14,864 participantes para calcular las tasas de riesgo de AEFI con la primera dosis de wP comparada con la primera dosis de aP.

Convulsiones

No se realizaron MA para convulsiones debido a que ninguno de los estudios incluidos en la RS reportaron estos AEFI con la primera dosis con aP.

Encefalopatías

Este desenlace no fue incluido en la comparación entre las vacunas wP y aP.

HHE

No se realizaron MA para HHE debido a que ninguno de los estudios incluidos en la RS reportaron estos AEFI con la primera dosis con aP.

Reacciones locales

La tasa de riesgo (TR) para las reacciones locales con la primera dosis fue mayor con wP comparadas con aP. La TR de la primera dosis con wP respecto a aP para distintas reacciones adversas fueron las siguientes: reacciones locales TR: 2.73 (2.33- 3.21), hipersensibilidad del sitio de la inyección: 4.15 (3.24 - 5.31), hinchazón del sitio de la inyección 4.38 (2.70 - 7.12), fiebre $> 38^{\circ}$ C: 9.21 (5.39- 15.76), somnolencia: 1.34 (1.18 - 1.52) y vómitos: 1.28 (0.91- 1.79).



En esta RS los autores señalaron las siguientes limitaciones, primero que existe una falta de estandarización de los criterios para definir los AEFI y que muchos estudios fueron excluidos de la RS debido a que no se reportaron EA por el número de dosis. La falta de uniformidad de los criterios para evaluar y definir los AEFI limita la calidad de los datos en la RS. Algunos reportes de AEFI como los reportes de hinchazón extensa de miembros asociados con aP pueden haber sido excluidos debido al estricto tiempo de 72 horas de observación límite aplicado en los criterios de inclusión de la RS.

En general, esta RS resulta incompleta comparada con la RS de Cochrane. La comparación de los EA entre las vacunas wP y aP no fue su principal objetivo, incluyo distintos diseños de estudios y se enfocó en los AE después de la primera dosis únicamente. Debido a esta restricción no presentaron ningún análisis respecto a ninguno de los EA de interés: convulsiones, encefalopatías, HHE. Por otro lado, destacaron que las reacciones locales en el lugar de la inyección después de la primera dosis fueron más comunes con wP que con aP.

iii. Estudios de vigilancia

Le Saux et al., 2003 - Decrease in Hospital Admissions for Febrile Seizures and Reports of Hypotonic-Hyporesponsive Episodes Presenting to Hospital Emergency Departments Since Switching to Acellular Pertussis Vaccine in Canada: A Report From IMPACT

El programa activo de monitoreo de la inmunización (IMPACT) es un programa de vigilancia en Canadá que activamente documenta eventos adversos severos asociados con la vacunación en niños que son hospitalizados. En 1995, los hospitales que participaron representaron cerca del 90 % de las camas de hospitalización de país. Los objetivos de la vigilancia incluyeron las convulsiones post inmunización y los HHE.

Durante el periodo 1995-1996, todas las provincias usaban la misma vacuna combinada con pertusis de células completas (Penta, Aventis Pasteur, Toronto, Ontario, Canadá). Durante 1997, todas cambiaron a la misma vacuna combinada conteniendo la vacuna acelular de pertusis (Pentacel, Aventis Pasteur). Estas vacunas contenían aparte del componente de pertusis, los toxoides de difteria y tétanos, la vacuna inactivada de poliomielitis y la vacuna reconstituida de *Haemophilus influenza* tipo b conjugado. El esquema utilizado incluía 3 vacunas administradas a los 2,4 y 6 meses con un *booster* a los 18 meses.

La producción de wP en Canadá se discontinuó entre 1997 y 1998 y desde entonces solo una vacuna aP se ha usado en el país. La vacuna de MMR es administrada a los 12 meses y luego a los 18 meses o entre los 4 y 6 años. Entre 1995 y 2001 solo esas dos vacunas se administraban como parte del esquema infantil general. Este escenario ofrece una oportunidad única en determinar si la aP está asociada con menos

hospitalizaciones por convulsiones y menores reportes de HHE en un grupo no seleccionado de niños que reciben el esquema general de vacunación.

La hipótesis señalaba que el número de hospitalizaciones por convulsiones y los reportes de HHE (visitas a la emergencia) después de la vacuna de la pertusis acelular disminuiría, mientras que las hospitalizaciones por convulsiones febriles después de la vacuna de MMR permanecerían sin cambios durante este periodo. Once hospitales contribuyeron con información durante el periodo 1995-1999. Se eligió el periodo desde el 1 de enero de 1995 al 31 de diciembre del 2001 para resaltar la transición de la wP a aP. Los datos se recogieron prospectivamente siguiendo definiciones y formatos previamente desarrollados para este estudio. El promedio del número de convulsiones y de HHE por mes durante 1995-1996 y 1998-2001, fueron modelados con el método de regresión de Poisson.

Debido a que el año de 1997 fue de transición, este fue excluido de las comparaciones. El modelo de Poisson no toma en consideración otros factores que podrían influir en la incidencia del reporte de eventos, uno de ellos, la asimetría en el número de reportes dentro de los periodos de tiempo. Una razón común de un pobre ajuste de los modelos de Poisson es la sobre dispersión (dispersión estadística, alta variabilidad) de conteos, que puede resultar en un incremento de la significancia estadística entre los periodos de tiempo. Por ello, los niveles de significancia se calcularon usando una estimación de un modelo de cuasi probabilidad de Poisson que incluyó un parámetro de dispersión.

Hubo 218 reportes de convulsiones que cumplieron la definición de caso. No hubo otra vacuna que se haya administrado concomitantemente o estuviera temporalmente relacionada con el evento neurológico reportado. Se excluyeron a niños que recibieron otras vacunas concurrentemente como la influenza.

Convulsiones febriles después de la vacuna de pertusis

Hubo 50 reportes de hospitalizaciones por convulsiones febriles después de la vacuna de pertusis. De estas, 27 (54 %) niños eran < 12 meses, 21 (42 %) tenían entre 12-24 meses y 2 (4 %) tenían entre 4-6 años. El inicio de la convulsión en 43 (86 %) niños fue dentro de las 24 horas, 3 (6 %) entre 24 y 48 horas y 4 (8 %) entre 48 - 72 horas después de la inmunización.

El numero promedio de reportes por mes de convulsiones febriles después de la vacuna de pertusis disminuyó de 1.21 durante el periodo 1995 - 1996 a 0.25 durante el periodo 1998-2001 ($p=0.000084$), esto representa una disminución del 79 % entre los dos periodos.

Convulsiones febriles después de la vacuna MMR

De los 107 niños con convulsiones febriles temporalmente asociadas con MMR, 105 (98 %) niños tenían entre 12 y 24 meses, 1 (1%) entre 4-6 años y 1 (1%) 2.6 años.



El número de reportes por mes de convulsiones febriles asociadas con MMR no cambió significativamente en el tiempo.

Hubo un promedio de 1.54 reportes por mes durante el periodo 1995 – 1996 y 1.19 por mes durante el periodo 1998 - 2001 ($P=0.19$), lo cual representó una disminución del 23 % entre los periodos, el modelo de Poisson no mostró evidencia de falta de ajuste ($p=0.29$).

HHE después de la vacuna de pertusis

El número promedio de reportes de HHE por mes disminuyó de 1.29 para el periodo de 1995 – 1996 a 0.42 para el 1998 – 2001 ($P=0.0012$), una disminución del 67 % entre los dos periodos. El modelo de Poisson sin embargo, mostró una falta de ajuste, lo que sugiere una heterogeneidad no explicada entre los casos.

Una posible explicación de la heterogeneidad es una definición amplia del caso. De los 68 casos, 38 (55.9 %) cumplieron los tres criterios clínicos (debilidad o hipotonía, reducción de la respuesta y palidez o cianosis). Al restringir el análisis solo a estos casos estrictos de HHE, el modelo de Poisson no mostró evidencia significativa de falta de ajuste ($P=0.6$). El número promedio de reportes de HHE por mes disminuyó de 0.67 para el periodo de 1995 – 1996 a 0.27 para el 1998 – 2001 ($P=0.018$), una disminución del 60 % entre los dos periodos.

Por medio de un sistema activo de vigilancia en Canadá, se ha documentado una disminución importante en las hospitalizaciones por convulsiones febriles post inmunización y reportes de HHE después del cambio de la vacuna wP por la aP en 1997.

La validez de la observación depende en gran medida de la consistencia de la vigilancia y de las prácticas de hospitalización para tales condiciones. El proyecto de vigilancia IMPACT cumple tales requerimientos.

Los criterios de hospitalización para niños menores de 2 años no cambiaron apreciablemente desde 1995 a 2001. Pero, si cambiaron para los niños mayores de 2 años, pero en este estudio solo una pequeña proporción (13) eran menores de 2 años

Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI (DGPCFyT), Centro de referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud 2019 - “Informe de seguridad para vacuna hexavalente y pentavalente”

Con respecto a la evidencia incluida en este informe, se hace énfasis en el reporte de reacciones adversas a medicamentos (RAM) a nivel mundial, disponible en la base de datos internacional “VigiAcces” de Uppsala Monitoring Centre (UMC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), hasta noviembre del año 2019, en la cual se observa un porcentaje similar de reacciones adversas neurológicas entre ambas vacunas (29 %

para la pentavalente versus 23 % para la hexavalente), con respecto al total de reacciones adversas reportadas. Es de notar que existen ciertas limitaciones con respecto a la cuantificación del reporte de eventos adversos, incluyendo que no se pudo obtener información de la marca de la vacuna, por lo tanto, no es posible establecer si la vacuna pentavalente contenía la pertusis celular (wP) tal como la que tenemos en país o la acelular (aP). Por otro lado, se hace énfasis con lo reportado a nivel nacional en este informe.

En el caso del Perú, la DGPCFyT realizó la consulta al Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) con respecto al número de notificaciones por sospecha de reacción adversa y CENAFyT informó que de 36 notificaciones para la vacuna hexavalente (aP) se reportó un 19.4 % de trastornos de sistema nervioso siendo los episodios de hipotonía, la RAM neurológica más prevalente. Por otro lado, para la vacuna pentavalente (wP) se realizaron 3746 notificaciones, de las cuales, los trastornos psiquiátricos representaron el 5 % y los neurológicos el 1.5 %. Es de notar que el esquema de vacunación nacional solo incluye la vacuna pentavalente, es por ello la gran diferencia absoluta en el número de notificaciones. Asimismo, no se señala el periodo de notificación de la RAM. Finalmente, este informe de la DGPCFyT concluye que según la evaluación de farmacovigilancia a nivel mundial, las RAM de tipo neurológico se ubican en segundo lugar dentro de las RAMs más reportadas para la vacuna hexavalente, mientras que para la pentavalente se ubica en el tercer lugar.

No obstante, esta conclusión presente muchas limitaciones, debido a que la información no discrimina entre la pentavalente acelular y la celular, asimismo no se pueden determinar los denominadores que permitan un cálculo más interpretable, y de igual manera se desconoce la cantidad de expuestos y el número de niños que presentaban algún problema neurológico de base. Por otro lado, con respecto a la información nacional se menciona que, si bien el porcentaje de eventos relacionados con la vacunación de tipo neurológico es mayor para la vacuna hexavalente que para la vacuna pentavalente, el número total de RAMs para la hexavalente es bastante bajo puesto que no está dentro del esquema nacional. Por lo tanto, podría haber algún sesgo en relación con los eventos que han sido notificados. Adicionalmente, también se menciona dentro de las conclusiones del informe, que un estudio farmacoepidemiológico evaluado encontró un bajo riesgo de que niños con antecedentes febriles que pueda exacerbar su problema neurológico luego de la administración de una combinación de vacunas que incluyan pertusis; no obstante, éstas vacunas incluían la versión acelular de la misma y no se comparó con vacunas que incluyeran la versión celular, como es el caso de la incluida en nuestro esquema nacional de vacunación. Por último, en este informe se menciona que tanto la vacuna hexavalente como la pentavalente están contraindicadas en pacientes con antecedentes de encefalopatía -de etiología desconocida- posterior a la vacuna inicial con una vacuna que tenga pertusis como componente. Por todo lo mencionado el informe de la DGPCFyT, concluye de manera general que a la fecha se carece de evidencia suficiente que señale que la vacuna hexavalente (con aP) sea más segura que la pentavalente (con wP) en niños con antecedentes de problemas neurológicos.

V. DISCUSIÓN

Existe una preocupación entre algunos de los médicos especialistas pediatras de la institución de que el uso de vacunas combinadas que incluyan el componente de células vivas contra pertusis, tienen mayor riesgo de producir efectos adversos serios (neurológicos) en niños que ya padecen una enfermedad neurológica de base. Por ello, el objetivo del presente dictamen es la evaluación de la mejor evidencia respecto a la eficacia y efectos adversos de tipo neurológico acerca del uso de la vacuna hexavalente que contiene la forma aP, respecto al uso de la vacuna pentavalente (con wP) en niños con antecedentes de problemas neurológicos.



La búsqueda de la literatura científica médica no ha identificado estudios comparativos entre estas dos formulaciones de vacunas incluyendo exclusivamente a niños con enfermedad neurológica de fondo. En su lugar, se identificó un documento de recomendaciones de la OMS, dos revisiones sistemáticas, un estudio de vigilancia activa internacional y el informe de la DGPCFyT.

De las dos RS incluidas, destaca por su mayor calidad metodológica la RS Cochrane, publicada en 2014. En esta RS solo se incluyeron a ECA que compararon a la vacuna wP con aP después de la serie primaria de vacunación en niños menores de 6 años y que hayan incluido una vigilancia activa. Los resultados de los MA mostraron que existe significativamente menor riesgo de sufrir de convulsiones y HHE después de la serie primaria de inmunización con la forma acelular de la vacuna comparada con la de células completas. Por otro lado, no se reportaron casos de encefalopatía con ninguna de las vacunas (wP o aP).



Una reciente RS publicada por Patterson tuvo como objetivo secundario comparar la incidencia de efectos adversos entre la vacuna wP y aP después de la primera dosis. Se incluyó cualquier diseño de estudios y no se restringió a estudios con vigilancia activa y muchos estudios fueron excluidos debido a que no reportaron los EA según el número de dosis. En esta revisión no se pudieron analizar las incidencias de convulsiones y HHE debido a que ninguno de los estudios incluidos reportó estos efectos adversos con la primera dosis. En esta RS no se incluyeron a las encefalopatías como desenlaces de interés.



Históricamente, se ha atribuido serios efectos adversos al uso de la vacuna de pertusis de células enteras. En particular, se ha reportado la aparición de encefalopatías o encefalitis después de recibir la vacuna wP. En 1970s, las preocupaciones entre la población general sobre posibles reacciones neurológicas condujeron a la disminución del uso de la vacuna de pertusis en el Reino Unido. Este descenso en la aceptación de la vacuna fue seguido de brotes de la enfermedad en 1977–1979 y en 1982. Eventos similares ocurrieron en Japón y en Suecia a finales de los 70s. No obstante, las preocupaciones de estos eventos adversos que llevaron al descenso de la aceptación

de la vacuna no fueron confirmadas. Tal como se evidencia en el estudio de seguimiento que usó datos del estudio original (Miller 1989 y 1993) o en investigaciones posteriores (Ray 2006 y Brown 2007).

A pesar de ello, como consecuencia de la preocupación respecto a efectos adversos serios, se desarrolló la forma acelular de la vacuna (aP), la cual fue reemplazando a la forma de células enteras, especialmente en países de altos ingresos, durante el periodo de 1990-1996; y para el 2001, Estados Unidos retiró del mercado la forma wP. Sin embargo, las vacunas wP siguen siendo las vacunas de mayor uso en el mundo y siendo de elección para los programas nacionales de vacunación en países de bajos ingresos, porque son más baratas y altamente efectivas contra la pertusis.

Incluso, la OMS en un documento publicado en 2015 manifestó su posición respecto a las vacunas de pertusis. Este reporte consideró el resurgimiento creciente de casos de pertusis en niños mayores de 6 años en varios países, incluso con alta cobertura de vacunación. Los datos epidemiológicos mostraron que existe una disminución de la inmunidad en niños mayores de 6 años que recibieron la primera vacunación con aP. Esta situación de inmunidad disminuida probó en estudios de modelamiento, que la aP no podría limitar la infección y la transmisión de la tos ferina. Por ello, aunque la razón del resurgimiento de casos puede ser complejo y variable entre países, es indudable que la disminución del periodo de protección y el consecuente impacto en la infección y transmisión, tienen un rol importante en la reaparición de casos.

Por ello, la OMS recomienda que los programas nacionales que administran la vacuna wP deberían continuar usándola en el esquema primario de vacunación. Por otro lado, si un programa nacional consideraba reemplazar la vacuna wP con la aP, debía igualmente considerar la necesidad de incluir dosis de refuerzo o *booster* y estrategias adicionales como la inmunización materna en caso de resurgencia de la pertusis. Esto se debió a que existían datos que sugerían que la protección disminuía en niños que habían recibido la primera vacunación con aP, especialmente en menores de 6 años, por ello deberían recibir una dosis *booster* o de refuerzo antes de entrar a colegio; situación que no se observaba si la primera vacunación usaba la vacuna wP.

Respecto a la seguridad, la OMS en este documento de posición menciona que ambas formas de vacunas (aP y wP) son seguras y aclara que son falsas las asociaciones que históricamente se han hecho entre las vacunas wP con la aparición de problemas neurológicos a largo plazo. Se referencian varios estudios que no confirmaron esta asociación. Adicionalmente en las etiquetas de uso de las vacunas tanto celulares como acelulares que contienen pertusis se menciona que el uso está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida o desarrollada a alguno de los componentes de la vacuna. Asimismo, se menciona que, como con cualquier otra vacuna, se debe posponer su administración en personas que padezcan enfermedades febriles agudas o se haya presentado una encefalopatía de etiología desconocida en los 7 días



siguientes a la vacunación previa con una vacuna con componente anti-tos ferina. Con respecto a este último punto, específicamente, la etiqueta de uso de la vacuna hexavalente acelular menciona que la vacunación anti-tos ferina se debe discontinuar y la serie de vacunación se debe continuar con las vacunas antidiftérica-antitetánica, anti-hepatitis B, anti-poliomielítica y Hib. Por último, la vacuna pentavalente celular (wP) menciona que, si bien hay pocas contraindicaciones para la primera dosis de esta vacuna, el uso del componente de pertusis está contraindicado en casos de ataques o signos cerebrales anormales en el recién nacido u otras anomalías neurológicas serias, en dichos pacientes se debe de administrar los otros componentes de la vacuna de manera separada sin incluir el componente de la pertusis.



El informe de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI (DGPCFyT), Centro de referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud, luego de realizar una evaluación de la información disponible a nivel mundial y específicamente en Perú concluye que se carece de evidencia suficiente que señale que la vacuna hexavalente (con aP) sea más segura que la pentavalente (con wP) en niños con antecedentes de problemas neurológicos.

Asimismo, las RS incluidas no encontraron ninguna asociación con la aparición de encefalopatías. Incluso en la RS de Cochrane no se reportó ningún caso en los ECA y no fue evaluado en la RS de Patterson et al., Pero, existe evidencia de moderada calidad de que la vacuna aP tiene menor riesgo de provocar convulsiones y HHE en niños menores de 6 años, comparado con la vacuna wP.



Estos resultados tienen implicancia clínica importante si tenemos en cuenta que la aparición de estos efectos adversos puede impulsar la búsqueda de atención médica y posterior hospitalización. Así, un estudio realizado en Canadá con documentación activa de los efectos adversos encontró que las hospitalizaciones por convulsiones febriles y por HHE fueron menores durante el periodo 1998-2001 (vacunación con aP), comparado con el periodo 1995-1996 (vacunación con wP) (estudio IMPACT). No obstante, estos datos deben ser tomados con cautela puesto que pueden existir otras variables, que no se hayan considerado en el análisis, que podrían estar asociadas a la intervención, así como a la disminución de la incidencia de hospitalización por convulsiones febriles o HHE.

Resumiendo, a pesar de que a la fecha no existe evidencia sólida con respecto a un aumento en el riesgo de eventos adversos neurológicos en pacientes con problemas neurológicos de fondo. Es más, se tiene en consideración lo reportado por la OMS, que las vacunas aP presentarían inmunidad disminuida, existen datos que sugieren que estos niños podrían tener menores umbrales para las convulsiones, con lo cual podrían ser más susceptibles a las reacciones adversas con el componente de wP de las vacunas de la primera vacunación infantil, los cuales pueden buscar atención médica.

Asimismo, el reporte de farmacovigilancia realizado por el centro de referencia institucional concluye que una vacuna no sería más segura que la otra, en línea con lo mencionado por la OMS. Por otro lado, la evidencia de la RS de Cochrane por Zhang L et al 2014 y el estudio de farmacovigilancia IMPACT sugerirían que la vacuna aP tendría menor riesgo de provocar convulsiones y HHE en niños menores de 6 años, comparado con la vacuna wP. Esto último cobra especial relevancia al tratarse de niños con enfermedades neurológicas de base, muchas de ellas con convulsiones como parte del cuadro clínico y quienes tendrían mayor disponibilidad o menor umbral para sufrirlas.

Por todo lo mencionado y debido a que la principal diferencia entre la vacuna hexavalente y la pentavalente actualmente incluida en el esquema de vacunación, recae en el tipo de componente de pertusis incluida (celular [wP] versus acelular [aP]). Se consideró apropiado evaluar otras alternativas de vacunas que incluyeran la pertusis acelular. Así se identificó la vacuna pentavalente acelular; sin embargo, esta vacuna no contiene los mismos componentes biológicos de la vacuna pentavalente celular contenida en la NTS N° 141-MINSA/2018/DGIESP "Norma Técnica de Salud que establece el Esquema Nacional de Vacunación" aprobada mediante Resolución Ministerial N° 719-2018/MINSA, la que establece un único esquema nacional de vacunación de cumplimiento obligatorio para todo el país, por lo tanto, implementar el uso de la vacuna pentavalente acelular implicaría modificar el Esquema Nacional de Vacunación establecido por el Ministerio de Salud; por otro lado, esta vacuna no cuenta con registro sanitario en el país, lo que haría complicada su adquisición.

En este sentido, de la revisión de la NTS N° 141-MINSA/2018/DGIESP "Norma Técnica de Salud que establece el Esquema Nacional de Vacunación" la única alternativa que se encuentra disponible en el país que está acorde con lo establecido en la normatividad nacional y que contiene el componente pertusis acelular sería la combinación de la vacuna contra la hepatitis B (HvB) más la vacuna contra Haemophilus influenzae tipo B (Hib) y la vacuna contra la difteria, pertusis y tétanos (DPT), esta última contiene el componente pertusis acelular.



VI. CONCLUSIONES

- Existen disponibles dos tipos de vacunas contra pertusis: la de células enteras (wP) basadas en organismos muertos de *B. pertusis* y la acelular (aP) basada en uno o más antígenos de pertusis, individuales y altamente purificados. Las vacunas wP se introdujeron ampliamente en los países industrializados en la mitad del siglo XX y se incluyeron en el Programa Ampliado de vacunación (EPI, por sus siglas en inglés) desde 1974.
- Las vacunas wP se producen en base al cultivo regular de cepas seleccionadas de *Bordetella pertusis* que luego son calentadas y tratadas con formalina para inactivarlas y no ser capaces de replicarse, por lo que son consideradas bacterias muertas. La respuesta inmune a las vacunas wP están dirigidas a una variedad de antígenos de las células de bacterias completas. En este proceso no se pueden eliminar componentes no deseados como la endotoxina, por lo que un nivel aceptable de potencia esta inevitablemente asociado con una mayor incidencia de efectos adversos.
- Las vacunas de pertusis acelular (aP) se producen mediante la recombinación o aislamiento de antígenos purificados de *B. pertusis*. Uno o más de estos antígenos extraídos son incluidos en varias combinaciones para producir una vacuna. Los datos de eficacia disponibles favorecen las vacunas aP multi componente (≥ 3 componentes) sobre las vacunas de uno o dos componentes.
- La OMS afirma que se puede obtener protección con la inmunización primaria ya sea con la vacuna wP o aP. Aunque las vacunas que contienen wP están más comúnmente asociadas con reactividad local y sistémica, ambas vacunas tienen excelentes registros de seguridad.
- La OMS recomienda que en caso de que un sistema de salud proponga el reemplazo de la vacuna wP por la aP en el esquema de vacunación primario, este solo debe ser considerado si está asegurado de manera sostenida un booster periódico o la inmunización materna. Esta recomendación procede de los resultados provenientes de los estudios realizados a raíz de un incremento de casos de pertusis en varios países.
- En una RS Cochrane, la aparición de convulsiones y HHE fueron significativamente menos comunes con las vacunas aP que las vacunas wP para la serie primaria de vacunación, así como para la dosis booster. No se reportaron casos de encefalopatías en los ECA incluidos en esta RS.
- Según un estudio de vigilancia en Canadá de efectos adversos serios, durante el periodo de 1998-2001 cuando la vacuna wP no estaba disponible, los casos



de hospitalizaciones por convulsión y HHE se redujeron comparados con el periodo 1995-1996 en el que la vacuna wP era parte del esquema nacional de vacunación.

- El informe de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI (DGPCFyT), Centro de referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud, concluye que se carece de evidencia suficiente que señale que la vacuna hexavalente (con aP) sea más segura que la pentavalente (con wP) en niños con antecedentes de problemas neurológicos.
- Existe evidencia de moderada calidad que la vacunación con aP disminuya el riesgo de sufrir de convulsiones o HHE después de recibir la primera vacunación infantil, respecto a la vacuna wP. Esto tiene implicancia clínica importante en niños con condiciones neurológicas de base que podrían tener mayor susceptibilidad o menor umbral para las convulsiones.
- Considerando que la principal diferencia entre ambas vacunas evaluadas recae en el componente de pertusis, se tomó en consideración otras vacunas distintas a la hexavalente que también incluyen el componente de vacuna acelular (aP). Así, tomando en cuenta el Esquema Nacional de Vacunación vigente aprobado por el Ministerio de Salud y las vacunas disponibles a nivel nacional, se propone el uso de la combinación de la vacuna contra la hepatitis B (HvB) más la vacuna contra Haemophilus influenzae tipo B (Hib) y la vacuna contra la difteria, pertusis y tétanos (DPT), esta última contiene el componente pertusis acelular.
- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de vacuna hexavalente que contiene la forma acelular en comparación a la vacuna pentavalente (con componente de células completas) en niños que presentan problemas neurológicos.



VII. RECOMENDACIONES

- Se recomienda el uso de las alternativas estipuladas en la NTS N° 141-MINSA/2018/DGIESP para pacientes en los que se estima que la vacuna contra pertusis de células completas (wP) puede tener algún riesgo.
- Seguir las recomendaciones establecidas en la NTS N° 141-MINSA/2018/DGIESP "Norma Técnica de Salud que establece el Esquema Nacional de Vacunación" para la administración simultánea de vacunas.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Buettcher M, Heininger U, Braun M, et al. Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*. 2007;25(31):5875-81

Sheridan SL, Frith K, Snelling TL, Grimwood K, McIntyre PB, Lambert SB. Waning vaccine immunity in teenagers primed with whole cell and acellular pertussis vaccine: recent epidemiology.

Quinn HE, Snelling TL, Macartney KK, McIntyre PB. Duration of protection after first dose of acellular pertussis vaccine in infants. *Pediatrics* 2014;133(3): e513-19

Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccines. *Vaccines*. 2013; 6th ed (Ch 23): p447-492.

Von Konig CHW. The Immunological basis for Immunization Series: Module 4: Pertussis Update 2009. WHO. 2009

Zhang L, Prietsch SOM, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 9.

Bar-ON ES, Goldberg E, Hellmann S, Leibovici L. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae B (HIB). *Cochrane Database for Systematic Reviews* 2012(4):CD005530.

Scheifele DW. "What else could it be?" When neurologic disorders follow immunization.

Scheifele DW, topic ed. In: Tremblay RE, Boivin M, Peters RDeV, eds. *Encyclopedia on Early Childhood Development* [online]. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development and Strategic Knowledge Cluster on Early Child Development; 2013:1-5. Available at: <http://www.child-encyclopedia.com/documents/ScheifeleANGxp1.pdf>,

Miller DL, Wadsworth MJH, Ross EM. Pertussis vaccine and severe acute neurological illnesses. Response to a recent review by members of the NCES team. *Vaccine*, 1989, 7:487-489.

Miller D, Madge N, Diamond J, Wadsworth J, Ross E. Pertussis immunisation and serious acute neurological illnesses in children. *BMJ*, 1993, 307:1171-1176.

Patterson J, Kagina BM, Gold M, Hussey GD, Muloiwa R. Comparison of adverse events following immunisation with acellular and whole-cell pertussis vaccines: A systematic review. *Vaccine*. 2018 Sep 25;36(40):6007-6016

Ray P, Hayward J, Michelson D, Lewis E, Schwalbe J, Black S, et al. Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination: lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25:768-773.

Brown NJ, Berkovic SF, Scheffer IE. Vaccination, seizures and 'vaccine damage'. *Current Opinion in Neurology*, 2007, 20:181-187.

Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children— recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997; 46:20-21

Le Saux N, Barrowman NJ, Moore DL, Whiting S, Scheifele D, Halperin S; Canadian Paediatric Society/ Health Canada Immunization Monitoring Program-Active (IMPACT). Decrease in hospital admissions for febrile seizures and reports of hypotonic-hyporesponsive episodes presenting to hospital emergency departments since switching to acellular pertussis vaccine in Canada: a report from IMPACT. *Pediatrics*. 2003 Nov;112(5): e348

Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003; 21(17-18):2003-14.

Singh M, Lingappan K. Whooping cough. *Chest* 2006;130: 1547-53.

