



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS Y ODONTOLÓGICAS DE LA SALUD

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"**

"RESPUESTA INMUNE A LA VACUNA DE *Bordetella pertussis* EN CANDIDATOS Y RECEPTORES A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO"

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIA MÉDICAS Y ODONTOLÓGICAS DE LA SALUD

PRESENTA:

DRA. ARMELLE MARVEYA PÉREZ-CORTÉS VILLALOBOS

TUTOR:

DRA. JENNIFER MARGARITA CUELLAR RODRÍGUEZ

Instituto Nacional De Ciencias Médicas Y Nutrición "Salvador Zubirán"

MIEMBROS DE COMITÉ TUTORIAL:

DR. JUAN JOSÉ CALVA MERCADO

Instituto Nacional De Ciencias Médicas Y Nutrición "Salvador Zubirán"

DRA. MARÍA DEL CARMEN JIMÉNEZ MARTÍNEZ

Instituto de Oftalmología FAP Conde de Valenciana IAP

Ciudad..Universitaria,.Cd..Mx..Enero 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

-Introducción.....	2
-Planteamiento del problema.....	11
-Hipótesis.....	12
-Objetivos.....	12
-Métodos.....	12
-Análisis de resultados.....	17
-Resultados.....	17
-Discusión de resultados.....	33
-Conclusiones.....	37
-Proyecciones a futuro.....	37
-Bibliografía.....	38

INTRODUCCIÓN

Infección por *Bordetella pertussis*

Bordetella pertussis, una bacteria gram negativa, aerobia estricta, no productora de esporas, con fimbrias, capsulada y es causante de la infección de tracto respiratorio llamado Tosferina. No se conoce ningún reservorio para *B. pertussis*, el humano es el único huésped conocido.

Se alojan en el sistema respiratorio fijándose a las células ciliadas del tracto respiratorio por medio de adhesinas cuya acción patógena es la producción de toxinas (hemaglutinina filamentosa, pertactina, toxina de pertussis y pilis)¹

Bordetella pertussis puede ser cultivada en el medio de Bordet-Gengou y en agar Regan-Lowe, se puede detectar DNA de *Bordetella* por PCR o se pueden medir anticuerpos circulantes que aparecen en la semana 3 de la enfermedad y que prevalecen hasta la semana 8-11 de la infección².

Desafortunadamente no son herramientas diagnósticas que se encuentren ampliamente disponibles, lo cual ocasiona que muchos casos de tosferina no sean diagnosticados y por lo tanto no son reportados.

La Centers for disease control and prevention (CDC) realizó una definición de caso de tosferina, la cual es esencial para el diagnóstico de esta enfermedad, se actualizó en 2014 para el diagnóstico y registro epidemiológico de esta enfermedad y cuenta con los siguientes criterios³.

- Criterios clínicos: En ausencia de otros diagnóstico probable, presencia de tos durante mas de 2 semanas, con al menos uno de los siguientes síntomas o signos:
 - Tos en paroxismos
 - Alarido inspiratorio
 - Vómito inducido por la tos
 - Apnea (con o sin cianosis) solo en infantes <1 año.
- Criterios de laboratorio para el diagnóstico son: crecimiento de *B. pertussis* en el cultivo de muestra clínica respiratoria y PCR positivo para *B. pertussis*.
- Además de tener el antecedente epidemiológico de haber tenido contacto con un caso confirmado por laboratorio de tosferina.

Se define como caso “probable” cuando se cumplen con criterios clínicos pero no se cuenta con confirmación de laboratorio y no se tiene el antecedente epidemiológico. Y se define caso “confirmado” cuando se cumplen criterios clínicos, se tiene una PCR positiva para *B. pertussis* o se tiene criterios clínicos y hubo contacto con un caso confirmado por laboratorio de tosferina.

La tosferina es una enfermedad altamente contagiosa.⁴ La transmisión de esta infección es a través de gotas, directamente de persona a persona. Las bacterias colonizan las células ciliadas de la mucosa respiratoria y rápidamente se multiplican.

Posterior al período de incubación que dura entre 7-10 días, el curso clínico de la tosferina se divide clásicamente en tres etapas.

La primera etapa es la etapa catarral, esta es la más contagiosa y es indistinguible de una infección de vías respiratorias altas por la presencia de rinorrea, lagrimeo, malestar general y tos leve, tiene una duración de 1-2 semanas.

La segunda etapa es la paroxística que puede durar entre 2 a 6 semanas y se caracteriza por paroxismos de accesos de tos seguidos por una larga fase inspiratoria. Estos paroxismos son más frecuentes de noche pueden ocurrir de forma espontánea o con estímulos externos.

La tercera etapa es una etapa convaleciente en la que los episodios de paroxismos van resolviendo de forma gradual en 2 a 3 meses.⁵ Si no es tratada, una persona infectada puede propagar la infección hasta tres semanas después del inicio de la tos.⁶

Los pacientes adultos con tosferina pueden presentar complicaciones graves (neurológicas, respiratorias y nutricionales), aunque son relativamente raras pueden ser fatales. La encefalitis se ha asociado con una alta mortalidad y secuelas neurológicas permanentes. Aunque las complicaciones pulmonares son en términos generales las más frecuentes y más fatales.¹

Además se han reportado complicaciones menores secundarias a los paroxismos de tos, entre ellas fractura de costillas (4%), síncope secundario (3-6%), además de complicaciones anecdóticas como neumotórax, incontinencia urinaria, hernia inguinal, hemorragias subconjuntivales e incluso otitis media por la intensidad de la tos⁷⁻⁸.

Las características clínicas de la enfermedad están relacionadas con la edad del enfermo, el estado inmunológico del huésped y el tratamiento antibiótico.⁵ La infección por *B. pertussis* en adultos tiene diferentes espectros desde una leve tos hasta el síndrome clínico típico de tosferina.

Desafortunadamente si no se trata de una presentación clínica típica puede pasar desapercibido como otra enfermedad respiratoria, se estima que tosferina representa entre el 13-20% de los casos de adultos con tos seca prolongada >2 semanas². La duración promedio de la tos es de 50 días y por la duración prolongada de esta enfermedad, algunos adultos acuden a múltiples valoraciones médicas además de representar frecuentemente ausentismo laboral por incapacidad.⁸

Hasta el 3% de los pacientes con esta infección requieren hospitalización y si se trata de enfermos mayores de 65 años la incidencia de hospitalizaciones es hasta del 12%.⁷

Epidemiología de Tosferina

Antes del surgimiento de la vacuna, la tosferina era una causa común de mortalidad y morbilidad en niños. De 1940 a 1945 más de un millón de casos de tosferina se reportaron, en promedio 175,000 casos por año (con una incidencia aproximada de 150 casos por 100,000 habitantes)⁹.

Después del surgimiento de la vacuna en 1940, la incidencia de tosferina fue declinando, disminuyendo a 15,000 casos reportados en 1960 (Aproximadamente 8 por 100,000 habitantes). Para 1970, la incidencia anual era menor a 5,000 casos por año, de 1980-1990 se reportaron 2,900 casos (aproximadamente 1 por 100,000 habitantes)⁹. Las altas tasas de inmunización en países industrializados ha disminuido la propagación del patógeno.

Sin embargo la incidencia de tosferina ha ido en aumento gradual desde 1980. En 2010 se reportaron 27,550 casos y 27 muertes relacionadas a tosferina y en 2012 se reportaron 48,277 casos con 13 muertes relacionadas a la infección⁹. Las causas de este aumento no son completamente claras. El número de casos probablemente es mucho mayor, sin embargo los métodos diagnósticos de laboratorio de *B. Pertussis* tienen limitaciones en especificidad, sensibilidad y disponibilidad. Por lo que el impacto epidemiológico real por tosferina no parece ser totalmente percibido.

Tosferina continua siendo un problema de salud pública, y en el último reporte provisional de CDC 2015 de enfermedades notificables se reportaron 18,166 casos en Estados Unidos dando una incidencia de 5.7 por 100,000 habitantes reportando 5 muertes relacionadas a la infección. De estos casos el 22.2% (4,040 casos) fueron en mayores de 20 años¹⁰.

Estos casos son de alta relevancia epidemiológica ya que los adolescentes y los adultos con tosferina pueden transmitir la infección a otras personas, particularmente a niños. Es por esto que las nuevas vacunas acelulares de tosferina fueron aprobadas y recomendadas en 2006 para adolescentes y adultos.

La prevalencia de infección por *Bordetella pertussis* en pacientes post-trasplantados de órgano sólido no es conocida actualmente. Sin embargo los casos graves de tosferina se han identificado en pacientes con comorbilidades tales como enfermedad pulmonar crónica, uso de inmunosupresores, infección por virus de inmunodeficiencia humana, etc.¹¹

Inmunización contra *Bordetella pertussis*

Existen dos tipos de vacunas contra tosferina; de células completas y acelular. La vacuna de células completas están compuestas por una suspensión de células de *B. pertussis* inactivadas con formalina. Estas vacunas se distribuyeron por primera vez en Estados Unidos en 1914 y se volvieron disponibles en 1948 combinadas con difteria y toxoide tetánico. Basados en estudios de eficacia de 1940 esta vacuna tenía una eficacia después de 4 dosis de entre el 70-90% de prevención de tosferina¹.

La protección va disminuyendo conforme el paso del tiempo, alrededor de 10 años después de la última dosis, las reacciones locales como eritema, edema y dolor ocurren alrededor de la mitad de las aplicaciones, fiebre y otros eventos sistémicos leves eran comunes, por lo que preocupaciones acerca de la seguridad llevaron al desarrollo de vacunas más purificadas (acelulares) de tosferina que se asociaran con una menor tasa de eventos adversos. Por lo que la distribución de vacunas de células completas es actualmente muy baja.

Las vacunas acelulares, son vacunas con subunidades purificadas e inactivadas de componentes de *B. pertussis*, se han desarrollado diferentes vacunas acelulares para diferentes grupos de edad, que varían en la concentración de los componentes de *B. pertussis*.

Las vacunas acelulares se recomendaron en adolescentes y adultos en 2005. Actualmente existen dos vacunas disponibles, ambas vienen combinadas con toxoide tetánico y difteria.

BOOSTRIX® (GlaxoSmithKline) se aprobó para personas de 10 años de edad o mayores y contiene 3 antígenos de pertussis (PT, FHA y pertactina) en cantidad reducida comparada con la vacuna pediátrica de GlaxoSmithKline. La vacuna contiene hidróxido de aluminio como adyuvante y no tiene preservativos.

ADACEL® (Sanofi Pasteur) está aprobada para personas entre los 10 y 64 años, contiene 5 componentes de pertussis (PT, FHA, pertactina, fimbriae tipo 2 y 3), Adacel® contiene fosfato de aluminio como adyuvantes y tampoco contienen preservativos, ambas vacunas se distribuyen comercialmente como jeringas precargadas¹⁶. En la Tabla 1, se comparan las diferencias entre ambas vacunas acelulares de *B. pertussis* en adultos.

VACUNA	COMPONENTES	DOSIS	EFFECTIVIDAD
ADACEL® Sanofi, Pasteur	Toxoide tetánico 5 Lf Toxoide diftérico 2 Lf Componente pertusis Toxoide pertussis 2,5 µg Hemaglutinina filamentosa 5 µg Aglutinógenos fimbriales 2 + 3 5 µg Pertactina 3 µg Fosfato de aluminio (0,33 mg de aluminio) 1,5 mg 2-fenoxietanol 0,6% (v/v) Formaldehído residual <5 µg Glutaraldehído residual <50 ng	Dosis única 0.5mL IM	84.4% (IC 95% 81.6-87) ¹²
BOOSTRIX® GlaxoSmithKline	Toxoide tetánico 5 Lf Toxoide diftérico 2.5 Lf Componente pertusis Toxoide pertussis 8 µg Hemaglutinina filamentosa 8 µg Pertactina 2.5 µg	Dosis única 0.5mL IM	99% (IC 97.2-99.8) ^{13,14,15}

Tabla 1. Comparación de componentes de vacuna Boostrix® y Adacel®.

Vacunación contra tosferina en población adulta

Durante la infancia se reciben 4 dosis de vacuna contra tosferina, siendo la última dosis entre los 15 y 18 meses de edad, esta inmunidad se mantiene durante 5 a 10 años posterior a la vacunación¹⁶, por esta pérdida de inmunidad a través de los años, los adultos y adolescentes son un grupo que queda desprotegido y por lo tanto juegan un papel importante en la dinámica de la infección.

Es de suma relevancia la adopción de medidas profilácticas diseñadas para evitar el declive de la inmunidad contra tosferina. Diferentes estrategias de inmunización deben de ser adoptadas en recién nacidos, niños, adolescentes y adultos, inmunocomprometidos, mujeres embarazadas y estrategias de capullo (inmunización del personal entorno al recién nacido).

Los objetivos de vacunar a un adulto contra tosferina es proteger al adulto. Los objetivos secundarios son disminuir el reservorio de pertussis en la población y de esta manera disminuir la exposición de pertussis en poblaciones en riesgo de enfermedad complicada (niños).

La administración de la vacuna Tdap (Tetanos, Difteria y Pertussis acelular) de forma rutinaria en adultos ofrece la oportunidad de mejorar la protección en adultos contra tosferina, tétanos y difteria.

La recomendación actual del CDC para el uso de Tdap es administrar una dosis única en los adultos entre 19 y 64 años que no han recibido previamente una dosis de

Tdap y se aplica sustituyendo una dosis de Td (tétanos, difteria). Y posterior a la administración de Tdap se debe de continuar administrando un booster de Td cada 10 años.¹⁶

Además se recomienda que para la inmunización con Tdap, su última dosis de Td haya sido hace más de 10 años.¹⁶ Sin embargo intervalos menores a 10 años entre las dos vacunas puede ser de utilidad para proteger contra pertussis; particularmente en poblaciones en donde hay un riesgo elevado de tosferina.

El beneficio de una dosis única de Tdap con un intervalo menor a 10 años para proteger contra tosferina supera el riesgo de reacciones locales o sistémicas posterior a la vacunación. Se ha estudiado un intervalo de 2 años entre las dos vacunas, el cual es un intervalo seguro y corto que puede ser utilizado también¹⁷.

En los trabajadores de la salud que tienen contacto directo con pacientes deben de recibir una dosis única de Tdap tan pronto sea posible, siempre y cuando no hayan recibido una dosis previa de Tdap y en esta población la CDC recomienda que se puede aplicar después de 2 años de su última aplicación de Td.¹⁶

Además dentro de las recomendaciones de CDC, deben de recibir inmunización de Tdap los pacientes con enfermedades crónicas, mujeres embarazadas, en lactancia, pacientes con inmunocompromiso catalogado como “no VIH”. En esta categoría se incluye a los pacientes postrasplantados de órgano sólido.

La vacuna se administra dosis única 0.5mL intramuscular en región deltoidea.

Efectos adversos y contraindicaciones de la vacuna Tdap

Se ha reportado como efectos adverso local más frecuente la presencia de dolor en el sitio de administración. Entre los efectos adversos sistémicos más frecuentes se encuentran cefalea, astenia, mialgias y en algunos casos fiebre. Entre los efectos adversos graves se encuentran eventos neurológicos, migraña, parálisis facial y crisis convulsivas.¹⁸

Otra efectos adverso conocido a la vacuna es la reacción de Arthus es una reacción de hipersensibilidad tipo III que raramente se reporta post vacunación, sin embargo puede ocurrir con vacunas que contengan toxoide tetánico o de difteria. La reacción de Arthus es una vasculitis local asociada a depósito de complejos inmunes y activación del complemento, se caracteriza por un dolor severo, induración, edema, hemorragia y ocasionalmente necrosis local. Esta sintomatología ocurre entre 4 a 12 horas post vacunación y suele resolver sin secuelas, sin embargo la ACIP recomienda que los individuos que hayan presentado reacción de Arthus no se apliquen la siguiente dosis de Td en menos de 10 años.¹²

La vacuna de Tdap esta contraindicada en pacientes con historia de una reacción alérgica seria (anafilaxis) a cualquiera de los componentes de esta vacuna; y en adultos con historia de encefalopatía (coma o crisis convulsivas prolongadas) sin otra causa explicable dentro de los primeros 7 días posterior a la administración de Tdap.

A pesar de que estos eventos no se consideran relacionados con la vacuna de Tdap, la ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) recomienda que en niños con enfermedades neurológicas incluyendo epilepsia, se difiera la vacuna.

En adultos, se recomienda diferir la administración de vacuna en pacientes con enfermedades neurológicas en evolución o inestables, como enfermedad vascular cerebral o encefalopatía; sin embargo enfermedades neurológicas progresivas que son crónicas y estables (por ejemplo demencia) que son más frecuentes en adultos no son indicación de diferir la vacuna.¹⁸ También se sugiere diferir la vacuna si el paciente se encuentra con alguna enfermedad febril aguda.

Finalmente aunque no se considera una contraindicación formal, debe evaluarse el riesgo-beneficio en pacientes con historia de haber presentado Síndrome de Guillain-Barré en las primeras 6 semanas posterior a la administración de una vacuna que contenga toxoide tetánico.

Eficacia de la vacuna BOOSTRIX®

La eficacia de los componentes de tosferina de BOOSTRIX® se evaluó comparando la respuesta inmune de adultos sanos inmunocompetentes vacunados con una dosis única de BOOSTRIX® reportando una eficacia de 99% (IC 97.2-99.8%)¹³.

La historia de vacunación previa con Tdap en los adultos reclutados para estos estudios usualmente era desconocida o no reportada, aunque se excluyeron a aquellos que tenían una historia de vacunación en los últimos 5 años. En este estudio no se incluyeron a pacientes inmunocomprometidos.

Las concentraciones de anticuerpos tienen una disminución marcada en el curso de uno a diez años posterior a la administración de la vacuna. Estos suelen disminuir (en particular los anticuerpos anti-PT) a niveles nominales de seropositividad.¹⁹

Medición inmunidad contra tosferina

La inmunogenicidad a la vacuna se ha evaluado con niveles séricos de anticuerpos un mes posterior a la administración de la vacuna. El ensayo serológico para valorar la inmunidad inducida por la vacuna de tosferina es la determinación de IgG antitoxina de *Bordetella pertussis* por ELISA, esta técnica permite determinar anticuerpos anti-PT, anti-FHA, anti-PRN y anti-FIM. Sin embargo los anticuerpos anti-

toxina de pertussis (anti-PT) son los mas específicos y más utilizados en estudios de inmunidad humoral a la vacuna de tosferina.²⁰

Los anti-PT se unen específicamente a la toxina de *pertussis* la cual es previamente capturada en la fase solida de las microplacas, un segundo anticuerpo conjugado a una enzima, reconoce los anticuerpos de humano, la reacción se detecta por sustratos coloridos específicos para la enzima del conjugado.

Respuesta inmunológica a vacunas en los pacientes postrasplantados de órgano sólido

La sobrevida y evolución de los pacientes postrasplantados de órgano sólido ha mejorado de forma significativa a través de los últimos 15 años, lo cual representa una importante necesidad de mejorar las medidas preventivas para mantener la salud general de la población.

La prevención de infecciones por medio de vacunas es la intervención más eficiente y costo-efectiva en población sana, sin embargo la protección a infecciones posterior a la vacunación es dependiente de la función del sistema inmune, por lo que la eficacia, seguridad y protocolos de vacunación en pacientes postrasplantados son poco entendidos.¹⁷

Hay múltiples interrogantes en esta población de pacientes, el efecto de la inmunosupresión en la durabilidad de las vacunas administradas pre-trasplante, si son efectivas sin son administradas en el periodo postrasplante y los efectos adversos que ocurren en esta población de pacientes.

Hay información acerca de la respuesta de pacientes trasplantados de órgano sólido a vacunas que si han sido estudiadas en esta población, por ejemplo la vacuna de influenza²¹, se comparó un grupo postrasplante renal con población sana y se encontró que la seroprotección a influenza al mes post vacunación, fue estadísticamente diferente, en el grupo postrasplante teniendo una probabilidad disminuida del 69% de desarrollar una serorespuesta (95% IC 0.16 a 0.62, p=0.001) y una probabilidad disminuida del 78% de desarrollar seroprotección (95% IC 0.09 a 0.53, p=0.001) comparado con individuos sanos.

A pesar de las recomendaciones actuales que enfatizan la importancia de la vacunación en candidatos a trasplante de órgano sólido (TOS) y en el periodo postrasplante, los estudios de cobertura por vacunación continúan reportando una cobertura infra óptima de vacunación en esta población.²²

Es conocido que los receptores de un trasplante de órgano sólido que reciben inmunosupresión no van a ser capaces de montar una respuesta inmune tan efectiva como los sujetos inmunocompetentes.¹⁷ La inmunosupresión postrasplante afecta la respuesta de células B y T por un bloqueo en la proliferación celular posterior a la estimulación con antígenos, así como inhibición de la producción de citoquinas.

Los esteroides, frecuentemente utilizados en el trasplante de órgano sólido, son potentes inhibidores de citoquinas (IL-1, IL-2, IL-6, TNF e IFN-gamma) y bloquean la proliferación de células T. Aunque algunos estudios sugieren que la inmunosupresión únicamente con esteroides, no altera completamente la respuesta inmunológica a la administración de vacunas.²³

La combinación de estos mecanismos causa una afección significativa en la cascada inmunológica posterior a la presentación de antígenos. Si el uso de antígenos específicos y el grado de inmunosupresión son relevantes para la respuesta inmunológica a vacunas en pacientes postrasplantados de órgano sólido no se conoce.

Otros mecanismos específicos se deben de considerar también, como la presencia de hipogamaglobulinemia postrasplante, la cual se ha descrito en postrasplantados de órgano sólido como riñón, corazón e hígado,²⁴ y se ha relacionado con la aparición de infecciones recurrentes. En un estudio de Goldfarb et al. los pacientes con hipogamaglobulinemia tenían una respuesta inmunológica disminuida a la vacuna de neumococo en un 30%, difteria en un 15% y tétanos en un 19%.

El tiempo de vacunación parece ser un factor crítico para optimizar la respuesta a vacunas. La información en relación al momento de vacunación es escaso en pacientes adultos. Como regla general, la inmunización primaria debe de ser dada previo al trasplante de órgano sólido, tan pronto sea posible durante el curso de la enfermedad ya que la respuesta a vacunas disminuye en pacientes con enfermedades crónicas terminales.²⁵

En las guías de inmunizaciones en pacientes postrasplantados de la IDSA 2013, se recomienda que los pacientes postrasplantados de órgano sólido no reciban inmunizaciones en los primeros 2 meses postrasplante²⁶, debido a la inmunosupresión postrasplante tendrán una respuesta inmune baja o inadecuada, por lo que se recomienda que el esquema de vacuna habitual recomendado por CDC se reinicie entre los 2 a 6 meses postrasplante.²⁶

Como se ha mencionado se tiene experiencia que se tiene en población sana se ha reportado una protección inmunológica posterior a la vacuna de *Bordetella pertussis* (medición con anti-PT) del 99%^{12,13}, se desconoce la efectividad en pacientes postrasplantados.

Vacunación contra tosferina en pacientes postrasplantados de órgano sólido

En las recomendaciones del CDC de que sujetos deben de recibir inmunización contra tosferina se considera un rubro de pacientes con inmunocompromiso catalogado como “no VIH”. En esta categoría se incluye a los pacientes postrasplantados de órgano sólido. En donde se realiza la misma recomendación que en pacientes no inmunocomprometidos, se sugiere que entre los 19 y 64 años se sustituya una dosis de refuerzo de Td por Tdap dosis única al menos una vez entre estos rangos de edades.

Las guías de vacunación en huéspedes inmunocomprometidos de la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) 2013 no hace ninguna recomendación adicional a la administración de Tdap en trasplantados de órgano sólido.²⁶

En las guías de la Asociación Americana de Trasplante (AST) 2013 se recomienda la administración de Tdap en el periodo pretrasplante o postrasplante si no ha recibido una vacuna de Td en los últimos 10 años, dosis única²⁷.

La única experiencia hasta este momento que se tiene en población candidata a trasplante de órgano sólido evaluando la respuesta a la vacuna de tosferina es un estudio realizado en población pediátrica en el que se reportó una respuesta serológica de 57.7% a la vacuna de tosferina²⁸.

Por otro lado, en el caso de los pacientes postrasplantados se tiene la experiencia de un estudio retroactivo en población pediátrica postrasplantada de hígado en donde se evaluó la respuesta inmune humoral posterior a la administración de la vacuna de tosferina, la cual tuvo efectividad del 44.8%²⁹.

Ambos estudios fueron realizados en población pediátrica, con la administración de vacuna acelular de tosferina recomendada en esta población, la cual son múltiples dosis y con una cantidad diferente de componentes de pertussis. Actualmente no hay ningún estudio en el que se evaluó la efectividad de la vacuna Tdap en sujetos adultos candidatos y receptores a trasplante de órgano sólido.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tosferina continua siendo un problema de salud pública en países en vías de desarrollo y México no es la excepción.

La medicina preventiva a través de la vacunación en pacientes postrasplantados es deseable, pero existe poca información acerca de la respuesta que se tiene a la vacunación activa a *Bordetella pertussis* en esta población.

No se han estudiado todas las vacunas en todas las diferentes poblaciones de trasplantados de órgano sólido; y finalmente los pacientes postrasplantados de órgano sólido montan una reacción inmunológica que es mucho menor a los controles sanos, lo cual depende del tipo de trasplante, la edad y el tipo de vacuna.⁸

En el caso de la vacuna de *Bordetella pertussis*, no hay ningún estudio en pacientes adultos candidatos y receptores a trasplante de órgano sólido que evalúe la respuesta inmunológica humoral. Actualmente no se conoce como responde esta población de pacientes a la vacuna, se desconoce cual es la dosis ideal que se debe de administrar a estos pacientes en el contexto de inmunosupresión y si es efectiva y protectora, a pesar de esto se encuentra recomendada en esta población.

Dado el cambio en la epidemiología de la enfermedad, en la que como ya se describió anteriormente, hay un aumento en la frecuencia en adolescentes y adultos por *B. pertussis* este estudio cobra relevancia.

HIPÓTESIS

Existe una diferencia de al menos 20% de la proporción de la respuesta inmunológica humoral de los pacientes candidatos y receptores a trasplante de órgano sólido, a la vacunación con Tdap que los pacientes sanos.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

- Evaluar la respuesta humoral, de candidatos y receptores a trasplante de órgano sólido, a un mes y seis meses posterior a la administración de la vacuna de *Bordetella Pertussis* (Tdap) y comparar la respuesta con controles sanos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Evaluar los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación con Tdap en candidatos y receptores a trasplante de órgano sólido.
- Comparar a lo largo del tiempo la respuesta inmunológica de la vacuna en cada uno de los grupos.

MÉTODOS

Se trata de un estudio experimental en el que se tendrán tres grupos de estudio:

- Grupo A: Adultos sanos
- Grupo B: Candidatos a trasplante de hígado o riñón
- Grupo C: Postrasplantados de hígado o riñón

Criterios de inclusión

GRUPO A

Adultos sanos sin comorbilidades entre 19 y 64 años que tienen indicación de vacunación con Tdap y que no tengan historia de vacunación con Tdap, además de que no hayan recibido vacuna de Td en los últimos 5 años.

GRUPO B

Pacientes candidatos a trasplante de órgano sólido con enfermedad renal crónica terminal o cirrosis hepática. Que no tengan historia de vacunación con Tdap y que no hayan recibido vacuna de Td en los últimos 5 años.

GRUPO C

Pacientes de al menos un año de postrasplante de órgano sólido (renal o hepático) que no tengan historia de vacunación con Tdap a pesar de tener la indicación de la vacuna y que no hayan recibido vacuna de Td en los últimos 5 años.

Criterios de exclusión

Se excluirán a todos aquellos sujetos:

- Menores de 19 años y mayores de 64 años.
- Que hayan recibido la vacuna Tdap en la edad adulta (>18 años).
- Que tengan el antecedente de administración de inmunoglobulina en las 4 semanas previas a la vacunación.
- Con alguna de las siguientes contraindicaciones a la vacuna:
 - Historia de reacción alérgica grave (Anafilaxis) a cualquier componente de la vacuna.
 - Antecedente de encefalopatía dentro de los primeros 7 días sin otra causa explicable dentro de los primeros 7 días posterior a la administración de Tdap.
 - Historia de síndrome de Guillian-Barre dentro de las 6 semanas posterior a la administración de cualquier vacuna que contenga toxoide tetánico.
 - Enfermedades neurológicas en evolución e inestable.
 - Historia de reacción de hipersensibilidad de Arthus.

En el grupo de pacientes postrasplantados se excluirán aquellos que tengan menos de un año de postrasplante, aquellos con antecedente de disfunción del injerto o rechazo en los últimos 6 meses, pacientes con viremia o enfermedad por CMV en las últimas 4 semanas o con cualquier infección activa.

Los pacientes postrasplantados que hayan tenido alguno de los criterios de exclusión ya mencionados. Podrán ser reevaluados posteriormente, una vez que hayan resuelto el motivo de exclusión y cumplan con los criterios de inclusión.

Criterios de eliminación

- Sujetos que en la medición basal de anti-PT tengan ≥ 50 UI, lo cual evidenciaría inmunidad previa a tosferina.

-Sujetos cuyas muestras sean de calidad inadecuada para su procesamiento y no deseen nueva toma de muestra.

SITIO DE REALIZACIÓN

-Reclutamiento de pacientes se llevará a cabo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ). Unidad de hemodiálisis, consulta externa de postrasplante hepático y renal y candidatos a trasplante órgano sólido.

-Las muestras de sangre se administrarán y se procesarán en su totalidad en el laboratorio de infectología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

-Financiamiento del proyecto de investigación por el Departamento de Infectología del INCMNSZ.

VACUNA UTILIZADA

-Tdap (BOOSTRIX® GlaxoSmithKline, 2005)

-Boostrix suspensión inyectable en jeringa precargada

-Vacuna antidiftérica, antitetánica y anti tosferina

-1 dosis (0.5mL) contiene: Toxoide tetánico 5 Lf, toxoide diftérico 2.5 Lf, componente pertusis, toxoide pertusis 8 µg, hemaglutinina filamentosa 8 µg, pertactina 2.5 µg

-Aplicación 0.5mL intramuscular, dosis única en región deltoidea.

MÉDICIÓN DE ANTI-PT

La medición de anticuerpos anti-toxina de pertussis (anti-PT) es por medio de técnica de ELISA. Esta prueba se fundamenta en la detección de anticuerpos específicos contra la toxina de *Bordetella pertussis*, en suero de pacientes por ensayo inmuno enzimático.

El laboratorio de infectología-investigación de este instituto ya cuenta con la toxina de *Pertussis* obtenidos de laboratorio de referencia (Instituto Pasteur y/o “Sanofi Pasteur Global Clinical Immunology”) y se cuenta con controles positivos y negativos: sueros humanos de referencia generados de individuos con respuesta positiva y negativa al antígeno *Pertussis*.

La toxina PT de pertussis (Antígeno PT Lot PDPT 2006-3 Sanofi Pasteur en Swiftwater, PA, USA) es adherido a las microplacas de ELISA. Una solución de toxina de PT es preparada en concentración de 1 µg por mL y se adiciona a cada uno de los pozos de la microplaca (NUNC MAXISORP CERT).³⁰

Después de la incubación (16-24hrs a 28°C) se lava con una solución amortiguadora de fosfatos y se realizan diluciones de los sueros y del estándar, se inicia 1:60 realizando diluciones seriadas, hasta 1:7680.

Se adicionan 100 ul de los sueros a las microplacas y se incuban 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se lavan las microplacas 6 veces con solución amortiguador de fosfatos.

Se prepara el anticuerpo de conejo anti-IgG de humano conjugado con fosfatasa alcalina (DAKO Código 0336 Glostrup, Dinamarca) en concentración de 1 mg/mL de p-nitrofenyl fosfato en buffer de dietanolamina pH 9.8, se adicionan 100 ul de conjugado a cada pozo de la microplaca se incuban 10 minutos a 37°C. Se agrega el sustrato a la microplaca para que desarrolle el color, posteriormente leer densidad óptica de la solución de cada pozo a 405 nm en un espectrofotómetro.

Trazar una curva estándar con los valores obtenidos del estándar internacional y comparar con una curva estándar de las muestras, utilizando el software UnitCalc (Mollby; Phplate microplate techniques, Estocolmo, Suecia). Con las comparación de las curvas se obtendrá unidades internacionales (UI) de cada suero.

DEFINICIONES OPERACIONALES

- Corte mínimo de detección de la prueba: Detección de anti-PT ≤ 3 UI³⁰.
- Inmunidad previa a *B. pertussis*: Detección de anti-PT > 50 UI^{26,30}
- Respuesta a la vacunación: Incremento mas de 4 veces de anti-PT por arriba de su valor basal.

TAMAÑO DE MUESTRA

- La respuesta en pacientes sanos a la vacuna Tdap (BOOSTRIX®) es de 99%^{12,13}.
- Traslapando la experiencia de la vacuna de influenza en pacientes candidatos y receptores a trasplante hepático²¹ el grupo de postrasplantados responde 34% a la vacuna al mes de administración y el grupo de pacientes con cirrosis hepática vacunados pretrasplante tienen una respuesta de 42% al mes de la administración de la vacuna de influenza.
- Si nuestra población de postrasplante tuviera una respuesta a tosferina similar a esta vacuna, estimamos que al menos el 50% de los pacientes del grupo postrasplante no tenga respuesta a la vacunación.
- Si se desea tener un error tipo I (alfa) de < 0.05 de dos colas y un poder del 90% con una prevalencia de respuesta en el grupo control (sanos) de 99% y una prevalencia de respuesta del 50% en el grupo de pacientes receptores a trasplante de órgano sólido, se necesitará incluir 17 sujetos por grupo, más 20% de pérdidas.

-Si la respuesta a vacuna en el grupo de pacientes candidatos a trasplante hepático es del 50% y del control sano de 99%, se necesitarán 17 sujetos por grupo, más 20% de pérdidas.

-Por lo que se requieren al menos 20 pacientes por grupo de estudio.

PROCEDIMIENTO

-Se reclutarán sujetos para ingreso al protocolo en consulta externa, unidad de hemodiálisis y en la unidad de vacunación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

-Si se considera que un sujeto es candidato a ingreso al protocolo se aplica un cuestionario de escrutinio, en el que se evalúa que se cumplan con los criterios de inclusión ya mencionados, que no tenga historia de vacunación con Tdap y que no tengan contraindicación para la vacunación con Tdap.

-Se obtendrá consentimiento informado del paciente para ingresar al protocolo, con firma de dos testigos y se resolverán preguntas planteadas por el paciente.

-Se creará un expediente individual de cada paciente en el que se recabarán datos demográficos, enfermedades crónicas de base, información en relación al trasplante y medicamentos inmunosupresores que se encuentra tomando.

-Se tomarán anticuerpos anti-PT basales una semana previa a la vacunación (Día -7) con el fin de corroborar que efectivamente los pacientes no tienen inmunidad previa a tosferina.

-Posteriormente, en el día 0, se vacunarán a los sujetos de los tres grupos con Tdap (BOOSTRIX® GlaxoSmithKline) en una aplicación 0.5mL intramuscular dosis única en región deltoidea.

-Se realizará interrogatorio dirigido y examen físico previo al momento de la vacunación y a los 30 minutos de la aplicación de la vacuna.

-Una semana posterior a la vacunación se realizará seguimiento telefónico para evaluar la presencia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI).

-Un mes posterior a la vacunación se obtendrá una muestra sanguínea de todos los sujetos para la medición de anticuerpos anti-PT. Además se interrogarán nuevamente la presencia de eventos supuestamente atribuidos a la vacunación.

MÉTODOS DE MUESTREO

-El paciente no requiere de ninguna preparación previo a la toma de la muestra, sin embargo se sugiere 6 horas de ayuno previo a esta.

-Se etiquetaran las muestras de cada paciente previo a la toma de la muestra.

-Se realizará obtención de muestra de sangre al mes posterior a la aplicación de la vacuna.

-Centrifugación de las muestras.

-Refrigeración de las muestras.

-Procesamiento en el laboratorio de Infectología.

-Es posible que en algunos casos las muestras de sangre no sea de condiciones óptimas para su procesamiento, en estos casos se le solicitará al participante una nueva muestra de sangre.

APLICACIÓN DE LA VACUNA Tdap

-El proyecto de investigación siguió el mismo procedimiento habitual de vacunación de pacientes, no hay ningún cambio en el estándar de cuidado ya establecido.

-Todos los pacientes fueron vacunados en el centro de vacunación INNSZ.

-La administración de la vacuna se apegará a la Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2012, Prevención y control de enfermedades, aplicación de vacunas, toxoides, faboterápicos (sueros) e inmunoglobulinas en el humano.

-El protocolo se apegó las recomendaciones de la secretaria de salud y CeNSIA en el manual de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización³¹ para el reporte de ESAVI.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

La diferencia entre los grupos se realizará con χ^2 y prueba exacta de Fisher, se considerará significativo una $p < 0.05$, se calcularán intervalos de confianza del 95%, se evaluará la diferencia de proporciones entre los grupos. Se obtuvo la media geométrica para calcular las diferentes respuestas en los grupos y ver la diferencia. Y la diferencia de porcentajes entre una población y otra y calcular el intervalo de confianza para esa diferencia.

Si la distribución no es normal, se utilizarán pruebas estadísticas no paramétricas, se utilizará la prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de medianas entre dos o mas grupos y la prueba de Wilcoxon para la comparación de mediana entre dos grupos.

RESULTADOS

Población de estudio

Fueron reclutados 77 pacientes, los cuales se distribuyen de la siguiente manera. En el grupo A se reclutaron 22 sujetos al estudio, de los cuales únicamente un paciente no fue incluido debido a que tenía títulos $>50\text{UI}$ de anti-PT traduciendo inmunidad previa. Del grupo A fueron vacunados 21 sujetos, los cuales todos cumplieron con el seguimiento de 1 mes post vacunación.

Del grupo B se reclutaron 27 sujetos, de los cuales se eliminaron 6 pacientes (3 tenían títulos $>50\text{UI}$ de anti-pt y 3 no tuvieron adecuado apego al protocolo al no acudir una semana posterior a la vacunación), 21 pacientes fueron vacunados y una paciente falleció por lo que 20 pacientes cumplieron con el seguimiento a 1 mes post vacunación.

Del grupo C se reclutaron 28 sujetos, de los cuales 7 pacientes fueron eliminados (3 por títulos >50UI de anti-pt y 4 no tuvieron adecuado apego al protocolo al no acudir una semana posterior a la vacunación), 21 pacientes fueron vacunados, de estos 20 pacientes cumplieron el seguimiento a 1 mes post vacunación, ya que un paciente no acudió al seguimiento de mes.

En la figura 1 se esquematiza la distribución de los pacientes reclutados en el protocolo.

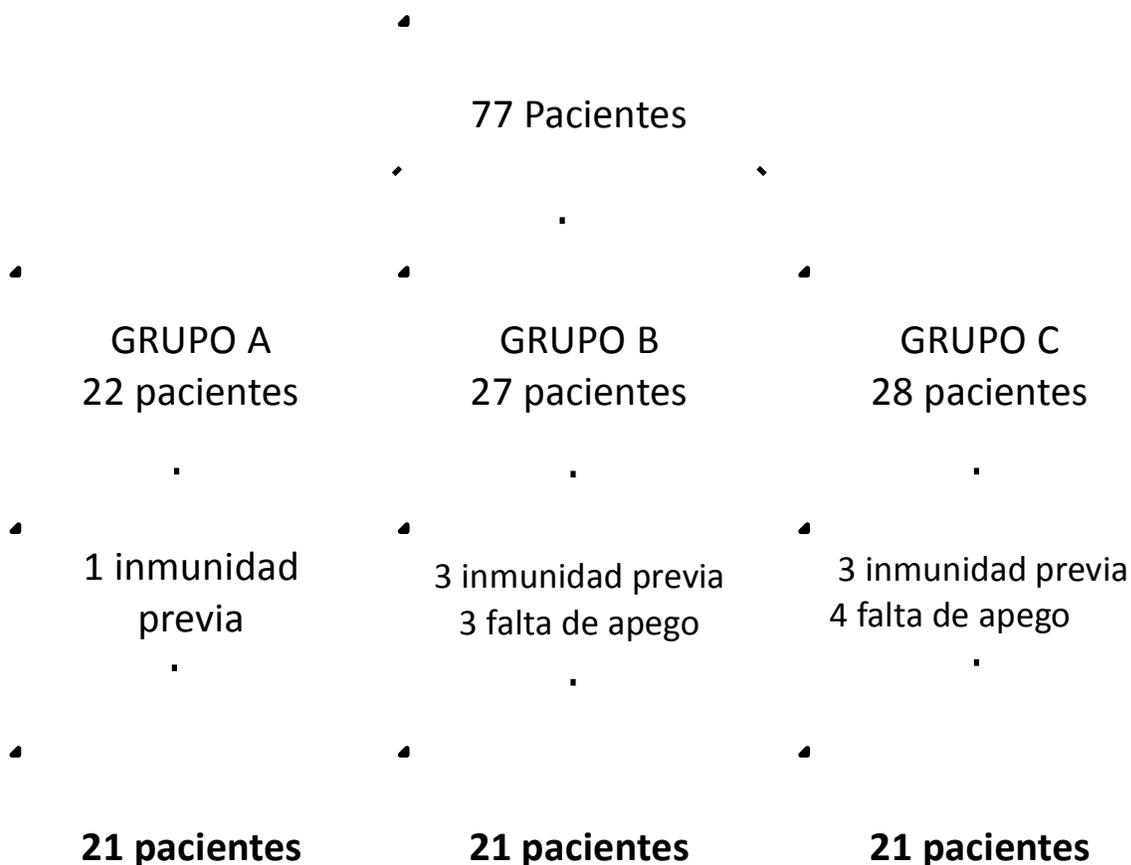


Figura 1. Grupos de pacientes.

Sexo

De los 63 pacientes que ingresaron al estudio 28 son sujetos masculinos, representando el 44.4% de la población del estudio.

El grupo A 9 pacientes son masculinos (42.88%) del grupo B 8 son masculinos (38%) y del grupo C 11 son masculinos (52.38%).

Edad

De los 63 pacientes que ingresaron al protocolo con una media de 43.1 años con una desviación estándar de 11.78 (IC 95% 40.14 - 46.07), con un mínimo de edad de 21 años y un máximo de 64 años.

El grupo A la media de edad fue de 41.85 años con una desviación estándar de 1.23 (IC 95% 37.19 - 46.51), con un mínimo de edad de 24 y máximo de 63 años.

El grupo B la media de edad fue de 45.90 años, con una desviación estándar de 12.66 (IC 95% 40.14 - 51.66) con un mínimo de edad de 26 y máximo de 64 años.

El grupo C la media de edad fue de 41.57 años con una desviación estándar de 12.37 (IC 95% 35.93 - 47.20) con un mínimo de edad de 21 años y un máximo de 64 años.

La media de edad de los sujetos que tenían inmunidad previa (>50UI) fue de 41.42 años (mínima 31 - máxima 56 años).

	GRUPO A n=21 (%)	GRUPO B n=21(%)	GRUPO C n=21(%)
Sexo Masculino	9 (42.88%)	8 (38%)	11 (52.38%)
Edad (años)	41.85	45.90	41.57

Tabla 3. Datos demográficos

Comorbilidades

GRUPO A

Del grupo A 8/21 pacientes (38%) tenía alguna comorbilidad entre estas, 2 sujetos tenían asma no activa, 2 hipertensión arterial sistémica, 1 hipotiroidismo, 1 dislipidemia y 1 glaucoma. Y se encontraban en tratamiento para sus respectivos padecimientos, uno con antihistamínico, dos con antihipertensivos, 1 sustitución hormona tiroides, uno con broncodilatador y uno con hipolipemiente.

Ningún paciente tenía antecedente de ninguna enfermedad neurológica ni Síndrome de Guillain-Barré, sin ninguna infección activa.

GRUPO B

Del grupo B 10 sujetos eran candidatos a trasplante hepático y 11 eran candidatos a trasplante renal.

De los 10 candidatos a trasplante hepático todos tenían diagnóstico de cirrosis hepática, ninguno tenía insuficiencia hepática aguda, 5 tenían cirrosis criptogénica (50%), 4 cirrosis hepática por virus de hepatitis C, 1 hepatitis autoinmune.

2 sujetos tenían una escala de Child-Pugh de 2 y 8 sujetos tenían una escala de Child-Pugh 3. La escala de MELD el promedio fue de 16.6 puntos (13-19 puntos).

De los 11 candidatos a trasplante renal, todos tenían el diagnóstico de enfermedad renal crónica terminal (ERCT), todos estaban en terapia sustitutiva con hemodiálisis. 2 sujetos tenían ERCT de etiología desconocida, 4 tenían ERCT por nefropatía diabética, 3 ERCT por nefropatía lúpica, 2 ERCT por hipoplasia renal. Ninguno de estos pacientes tenían fecha programada de trasplante renal, todos los sujetos estaban enlistados para donador cadavérico.

Los medicamentos que consumían los pacientes de forma crónica por sus

enfermedades crónicas degenerativas de base eran: diuréticos, antihipertensivos, eritropoyetina e hipolipemiantes. Y 13 sujetos tenían el antecedente de alguna hospitalización en el último año previo a su ingreso principalmente por episodios infecciosos, estudio de protocolo de trasplante o para accesos vasculares (en el caso de enfermos renales crónicos).

Ningún sujeto de este grupo tenía antecedente de ninguna enfermedad neurológica ni Síndrome de Guillain-Barré. Ni tenía ninguna infección activa al momento del ingreso al estudio.

GRUPO C

De los 21 sujetos en el grupo C, 9 sujetos eran postrasplantados de hígado ortotópico y 12 sujetos eran postrasplantados de riñón.

De los 9 sujetos postrasplantados de hígado la indicación de trasplante en todos los pacientes fue cirrosis hepática, ninguna insuficiencia hepática. Entre las causas de cirrosis se encontraban 5 sujetos de cirrosis hepática por virus de hepatitis C, 1 sujeto con cirrosis hepática por colangitis esclerosante, 1 sujeto con deficiencia de alfa-1 antitripsina, 1 sujeto con cirrosis hepática por alcohol, 1 sujeto con hígado graso.

La media de tiempo de postrasplante de hígado fue de 39.33 meses (IC 95% 23.17-55) con un mínimo de 15 meses postrasplante y un máximo de 86 meses postrasplante, expresado en años la media fue de 3.27 años de postrasplante.

De los 12 sujetos que era postrasplantados de riñón, 10 tenían enfermedad renal crónica terminal en terapia sustitutiva (5 en hemodiálisis y 5 diálisis peritoneal), 2 sujetos tenían ERCT no estaba en terapia sustitutiva y recibieron un trasplante renal anticipado. 9 postrastrasplantados renales eran de donador vivo relacionado y 3 de donador cadavérico.

La media de tiempo de postrasplante renal fue de 99.58 meses (IC 95% 66.29-132.87) con un mínimo de 22 meses postrasplante y un máximo de 191 meses postrasplante, expresado en años la media fue de 8.29 años de postrasplante.

De estos sujetos postrasplantados de riñón 7 tenían historia de rechazo al órgano trasplantado, el último episodio reportado en 2014. Y 3 pacientes postraplantados de hígado tenían historia de rechazo, el último episodio en enero de 2015. Ningún paciente tenía antecedente de rechazo en los últimos 2 años. Ninguno tenía antecedente de viremia o enfermedad por CMV.

Ningún sujeto de este grupo tenía antecedente de ninguna enfermedad neurológica ni Síndrome de Guillain-Barré. Ni tenía ninguna infección activa al momento del ingreso al estudio.

Inmunosupresión

Del grupo A ninguno de los sujetos tenía antecedente de exposición a ningún inmunosupresor a lo largo de su vida y estas enfermedades se encontraban bajo control al momento del ingreso al estudio.

Del grupo B ningún sujeto candidato a trasplante hepático se encontraba en tratamiento inmunosupresor en el momento del ingreso al protocolo ni habían recibido en el último año. De los sujetos candidatos a trasplante renal 2 sujetos tenían en ese momento uso crónico de inmunosupresores, 1 sujeto se encontraba en tratamiento estable con prednisona y 1 sujetos se encontraba recibiendo prednisona y mofetil micofenolato.

Del grupo C todos los pacientes se encontraban en su estado de inmunosupresión basal, ninguno había tenido un aumento significativo o cambio de tratamiento en el último año previo a su ingreso al protocolo. Y en la siguiente tabla se esquematiza las combinaciones de inmunosupresión que tenían.

Postrasplantados de hígado ortotópico 9 Sujetos	Postrasplantados de riñón 12 sujetos
5 Tacrolimus 2 Tacrolimus/Prednisona 1 MMF 1 MMF/Tacrolimus/Prednisona	8 Tacrolimus/MMF/Prednisona 1 Tacrolimus/MMF 1 MMF/Prednisona 1 Prednisona/Tacrolimus 1 Prednisona/Tacrolimus/Belatacept

Tabla 3. Inmunosupresores utilizados por los sujetos del grupo C.
MMF= Mofetil micofenolato.

Estatus de vacunación

Se interrogó a los pacientes acerca de su estatus de vacunación previo a su ingreso al protocolo.

Grupo A

De los 21 sujetos que ingresaron 20 (95%) tenían alguna vacuna que se habían administrado en los últimos 5 años. 20 sujetos se habían aplicado la vacuna de influenza estacional, 1 sujeto vacuna de neumococo y 1 sujeto vacuna de hepatitis B. Ningún sujeto se había aplicado una vacuna en los últimos 2 meses. Solo un sujeto reportó como efectos adverso a la aplicación de la vacuna de influenza la presencia de cuadro respiratorio asociado a la vacunación.

Grupo B

De los 21 sujetos que ingresaron al protocolo, solo 17 (80.9%) tenían alguna vacuna que se habían aplicado en los últimos 5 años. 13 sujetos se aplicaron la vacuna de influenza estacional, 4 de neumococo y 8 de hepatitis B. 4 sujetos e habían aplicado

alguna vacuna en los últimos 2 meses (1 influenza estacional, 3 hepatitis B). Ningún sujeto reporto antecedentes a efectos adversos asociados a la vacunación.

Grupo C

De los 21 sujetos que ingresaron al protocolo, únicamente 7 (33.3%) tenían alguna vacuna que se habían aplicado en los últimos 5 años. 5 tenían el antecedente de aplicarse la vacuna de influenza, 2 neumococo y 1 hepatitis B. Ninguno se había aplicado alguna vacuna en los últimos 2 meses y ninguno tenía ningún antecedente de efectos adversos asociados a la vacunación.

Del grupo A únicamente 9 sujetos contaban con cartilla de vacunación (42%), del grupo B 7 sujetos (33%) contaban con cartilla de vacunación y del grupo C 9 sujetos (42%) tenían cartilla de vacunación.

	GRUPO A n=21 (%)	GRUPO B n=21 (%)	GRUPO C n= 21 (%)
Antecedente de vacunación en los últimos 5 años	20 (95%)	17 (80.9%)	7 (33.3%)
Vacuna Influenza	20 (95%)	13 (61.9%)	5 (23.8%)
Vacuna Neumococo	1 (4.7%)	4 (19%)	2 (9.5%)
Vacuna Hepatitis B	6 (28.7%)	8 (38%)	1 (4.7%)
Antecedente de vacunación en los últimos 2 meses	0	4 (19%)	0
Antecedente de alergias	1 (4.7%)	0	0

Tabla 4. Antecedente de vacunación

Antecedente de vacunación Td y Tdap

Se le interrogo a los sujetos de cada grupo si se habían aplicado la vacuna de Td (Tosferina/Difteria) en los últimos 5 años. Del grupo A, 7 sujetos (33.3%) tenían el antecedente de aplicarse la vacuna de Td, del grupo B 4 sujetos (19%) y del grupo C 7 sujetos (33.3%), todos los pacientes tenían el antecedente de haberse administrado únicamente una dosis de Td, ningún paciente se había aplicado la vacuna Td en los últimos 5 años y ninguno tenía el antecedente de efectos adversos asociados a la vacuna.

Ningún sujeto incluido en el protocolo había recibido previamente vacuna de Tdap en la edad adulta. Ningún sujeto de este estudio tenía presente el antecedente del tipo de vacuna contra *Bordetella pertussis* que recibieron en la infancia.

Vacunación

Se vacunaron a 63 pacientes con BOOSTRIX® 0.5mL ensamblada en jeringa precargada, se aplicó intramuscular en región deltoidea DU.

A todos los pacientes se les aplicó la vacuna una semana posterior a la realización de anti-PT.

A su ingreso al centro de vacunación se les mostraba que el paquete de la vacuna se encontrara cerrado y la fecha de caducidad de la vacuna.

Ningún paciente presentó ninguna eventualidad ni efecto adverso inmediatamente después de la vacunación (30 minutos).

Todos los pacientes que no tenían cartilla de vacunación se les entregó una cartilla, en donde se registro la vacuna con fecha y sitio de aplicación de esta si el paciente acudía con su cartilla se registraba la misma información en esta.

Eventos adversos supuestamente asociados a la vacunación

Una semana posterior a la vacunación se les llamaba por teléfono a los sujetos vacunados para interrogar la presencia de efectos adversos supuestamente asociados a la vacunación (ESAVIs) por medio de un cuestionario.

Se les interrogaban los siguientes eventos:

-Síntomas locales como dolor, eritema local.

-Síntomas constitucionales como cefalea, astenia y fiebre

-Efectos adversos neurológicos como: migraña, parálisis, crisis convulsivas, eventos neuropáticos y síndrome de Guillian-Barré.

Se reportó la presencia de dolor local en 76.19% de los pacientes del grupo A, 57.14% en los pacientes del grupo B y 71.43% de los pacientes en el grupo C, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Dolor local en el sitio de administración de la vacuna fue el efecto adverso más común posterior a la vacunación de Tdap.

El segundo efecto adverso fue la presencia de cefalea, que lo presentaron el 23.81% de los pacientes en el grupo A, 14.29% de los pacientes en el grupo B y 19.05% de los pacientes del grupo C, sin encontrar diferencias significativas entre estos tres grupos.

El tercer efecto adverso más común fue la presencia de astenia posterior a la vacunación, presentándose en 14.29% de los pacientes del grupo A, 4.76% en el grupo B y 4.76% en el grupo C con una diferencia que tampoco fue significativa entre los tres grupos.

Únicamente 1 sujeto del grupo A y 1 sujeto del grupo C reportaron la presencia de eritema y ninguno del grupo B, esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa.

Solo un paciente del grupo C presento fiebre relacionada a la vacunación.

Ningún paciente presentó eventos neuropáticos, migraña, parálisis, crisis convulsivas ni tampoco no hubo ningún caso de Síndrome de Guillian-Barré.

Ningún paciente del grupo de sanos, reportó otra eventualidad ocurrida durante la primera semana posterior a la vacunación.

Durante esta primera semana posterior a la vacunación ningún sujeto del grupo pretrasplante fue trasplantado.

Ningún paciente postrasplanteado presento episodios de rechazo, ni infección por citomegalovirus, ningún paciente tuvo aumento en la inmunosupresión basal que recibían.

Ningún sujeto fue hospitalizado durante la primera semana posterior a la vacunación. En la tabla 5 se puede observar claramente los eventos supuestamente asociados a la vacunación.

	GRUPO A n=21 (%)	GRUPO B n=21 (%)	GRUPO C n=21 (%)	p
DOLOR	16 (76.19)	12 (57.14)	15 (71.43)	0.386
ERITEMA	1 (4.76)	0	1 (4.76)	0.597
CEFALEA	5 (23.81)	3 (14.29)	4 (19.05)	0.734
ASTENIA	3 (14.29)	1 (4.76)	1 (4.76)	0.419
FIEBRE	0	0	1 (4.76)	0.362
EVENTOS NEUROPÁTICOS	0	0	0	
MIGRAÑA	0	0	0	
PARÁLISIS	0	0	0	
CRISIS CONVULSIVAS	0	0	0	
SGB	0	0	0	

Tabla 5. Efectos supuestamente asociados a la vacunación, una semana posterior a la aplicación.

Seguimiento a un mes posterior a la vacunación

Se le dio seguimiento a los pacientes un mes posterior a la vacunación, los pacientes fueron citados en el instituto para su evaluación, a su ingreso, eran interrogados por medio de un cuestionario si presentaron algún evento supuestamente asociado a la vacunación y preguntas de seguimiento y eventualidades presentadas a lo largo del mes y se les tomaba nuevamente muestra de sangre para medición de anti-PT.

Del grupo A se habían vacunado a 21 pacientes los cuales 21 (100%) acudieron al seguimiento al mes posterior a la vacunación.

Del grupo B, 21 pacientes fueron vacunados y 20 acudieron a la cita (95.23%), la paciente que no acudió de seguimiento era una paciente con cirrosis hepática Child C que desafortunadamente secundario a una neumonía adquirida en la comunidad tuvo descompensación hepática y falleció por complicaciones de su enfermedad de base, se

notificó al comité de bioética la muerte de esta paciente por encontrarse integrada en un protocolo de investigación.

Del grupo C, 21 pacientes fueron vacunados y 20 acudieron a la cita (95.23%), ante la imposibilidad de establecer contacto con el paciente, no acudió a su cita y no fue posible el seguimiento a su caso.

Ningún paciente reportó ningún ESAVI un mes posterior a la vacunación. Ningún paciente presentó eventos neuropáticos, migraña, parálisis, crisis convulsivas ni tampoco no hubo ningún caso de Síndrome de Guillian-Barré.

	GRUPO A n=21 (%)	GRUPO B n=21 (%)	GRUPO C n=21 (%)
DOLOR	0	0	0
ERITEMA	0	0	0
CEFALEA	0	0	0
ASTENIA	0	0	0
FIEBRE	0	0	0
EVENTOS NEUROPÁTICOS	0	0	0
MIGRAÑA	0	0	0
PARÁLISIS	0	0	0
CRISIS CONVULSIVAS	0	0	0
SGB	0	0	0

Tabla 6. Efectos supuestamente asociados a la vacunación, un mes posterior a la aplicación.

Del grupo de sujetos sanos, ningún paciente tuvo ninguna eventualidad, hospitalización ni padecimiento agregado.

Del grupo de pretrasplante una paciente fue trasplantada de hígado ortotópico posterior al mes de vacunación, cuando se obtuvo su muestra de sangre la paciente aún no se había trasplantado por lo que no aún no había recibido inmunosupresores. Ningún paciente postrasplanteado presentó episodios de rechazo, ni infección por citomegalovirus ni tampoco tuvieron aumento en la inmunosupresión basal que recibían.

Respuesta serológica un mes posterior a la vacunación

Al mes posterior a la vacunación se les tomó a los pacientes una muestra de sangre para valorar la respuesta serológica a la vacuna.

Como fue descrito previamente se realizó medición de anti-PT en 21 sujetos del grupo A, 20 sujetos del grupo B y 20 sujetos del grupo C.

Del grupo A 20 sujetos de 21 cumplieron el criterio de respuesta a la vacunación (95.23%) y 1 sujeto no cumplió (4.77%), en la Tabla 7 se reportan los títulos iniciales de los sujetos y los que tuvieron al mes posterior a la vacunación.

SUJETOS	TÍTULO anti-PT Basal	TÍTULO anti-PT 1 Mes	Delta
1	34	2739	2705
2	<3	127	124
3	<3	255	252
4	<3	92	89
5	<3	52	49
6	<3	61	58
7	45	155	110
8	21	2722	2701
9	<3	75	72
10	<3	44	41
11	<3	209	206
12	<3	559	556
13	<3	59	56
14	<3	113	110
15	<3	169	166
16	<3	161	158
17	<3	20	17
18	<3	20	17
19	6	257	251
20	<3	350	347
21	<3	310	307

Tabla 7. Títulos basales y un mes posterior a la vacunación, grupo A.

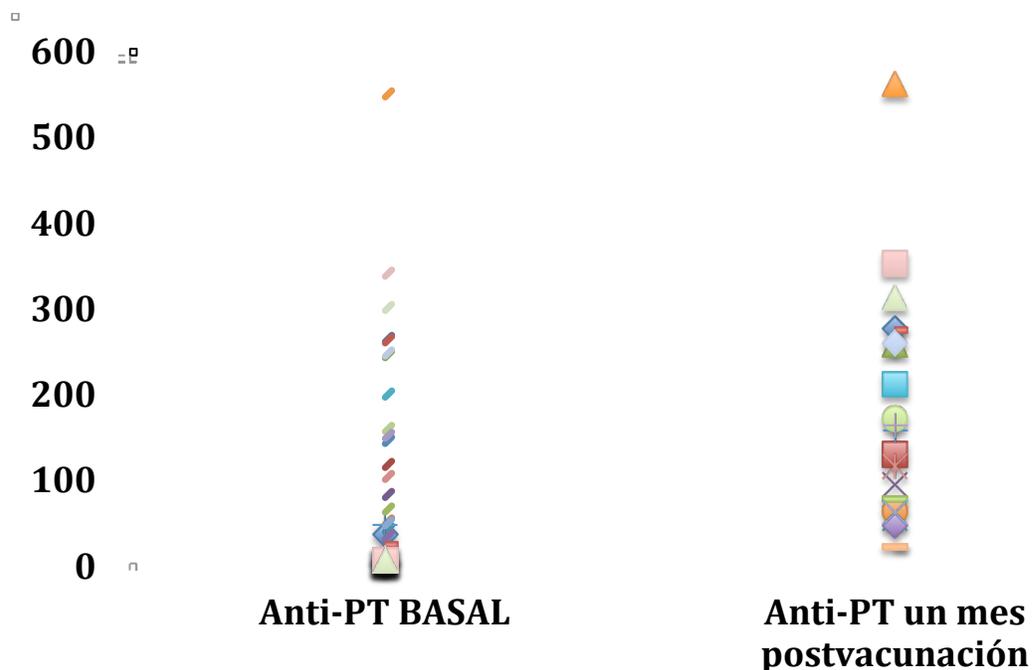


Figura 2. Elevación de títulos de anti-PT en el grupo A.

Del grupo B 16 sujetos de 20 cumplieron el criterio de respuesta a la vacunación (80%) y 4 sujetos no cumplieron el criterio de respuesta a la vacunación (20%), en la Tabla 8 se reportan los títulos iniciales de los sujetos y los que tuvieron al mes posterior a la vacunación.

SUJETOS	TÍTULO anti-PT Basal	TÍTULO anti-PT 1 Mes	Delta
1	7	318	311
2	<3	197	194
3	<3	50	47
4	<3	<3	0
5	<3	84	81
6	<3	16	13
7	<3	65	62
8	<3	1026	1023
9	<3	9	6
10	<3	11	8
11	<3	49	46
12	5	283	278
13	<3	53	50
14	<3	63	60
15	<3	<3	0

16	<3	22	19
17	<3	311	308
18	<3	381	378
19	<3	131	128
20	<3	17	14

Tabla 8. Títulos basales y un mes posterior a la vacunación, grupo B.

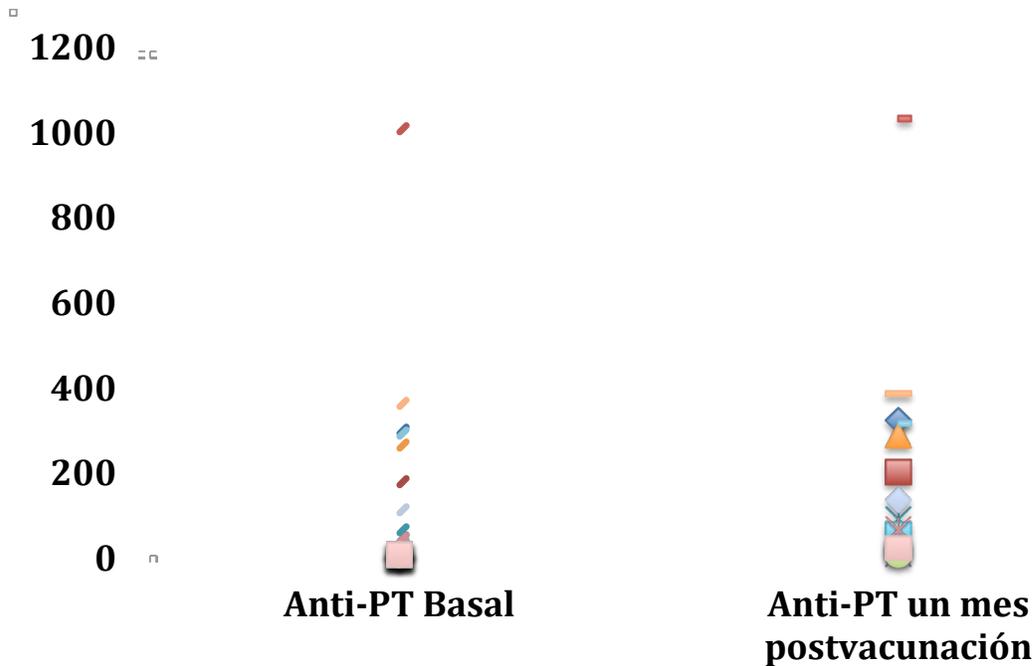


Figura 3. Elevación de títulos de anti-PT en el grupo B.

Del grupo C 9 sujetos de 20 cumplieron el criterio de respuesta a la vacunación (26.23%) y 11 sujetos no cumplieron el criterio de respuesta a la vacunación (73.77%), en la Tabla 9 se reportan los títulos iniciales de los sujetos y los que tuvieron al mes posterior a la vacunación.

SUJETOS	TÍTULO anti-PT Basal	TÍTULO anti-PT 1 Mes	Delta
1	<3	12	9
2	<3	<3	0
3	17	1812	1795
4	7	15	8

5	3	32	29
6	<3	<3	0
7	18	51	33
8	<3	<3	0
9	<3	<3	0
10	<3	<3	0
11	<3	50	47
12	<3	50	47
13	<3	15	12
14	<3	<3	0
15	<3	<3	0
16	37	211	174
17	<3	<3	0
18	<3	28	25
19	<3	27	24
20	<3	168	165

Tabla 9. Títulos basales y un mes posterior a la vacunación, grupo C.

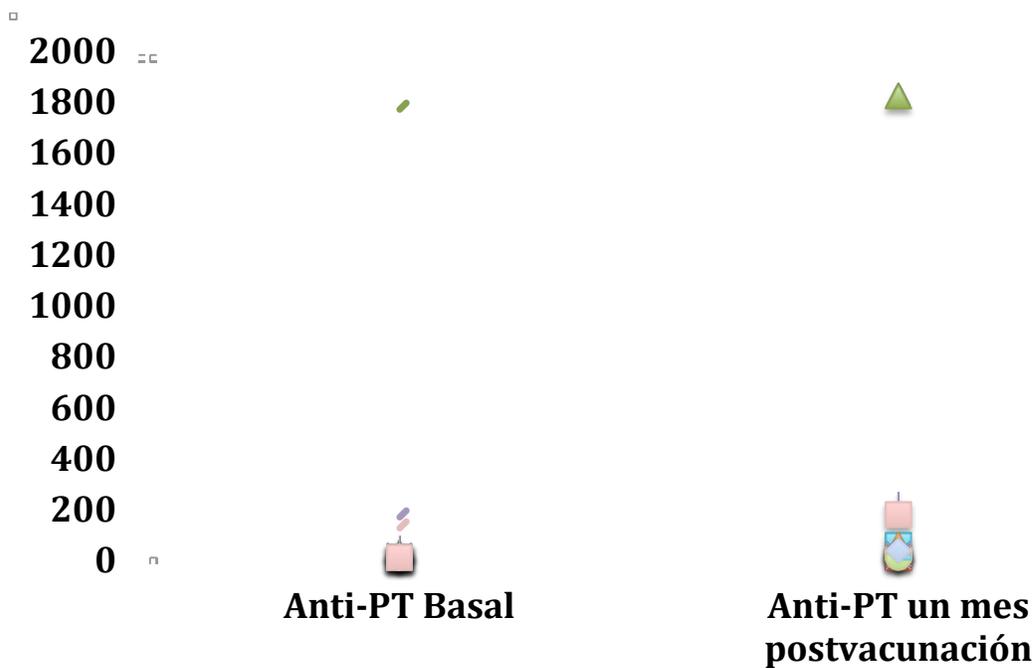


Figura 4. Elevación de títulos de anti-PT en el grupo C.

La siguiente tabla presenta la comparación de medianas de los tres grupos

	Mediana Delta	Mínimo	Máximo
Grupo A	124	17	2705
Grupo B	55	0	1023
Grupo C	10.5	0	1795

Tabla 10. Comparación de mediana entre los tres grupos.

Realizando una comparación de medianas de delta entre los tres grupos hubo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.003$), comparando el grupo de sujetos sanos con sujetos candidatos a trasplante no encontramos una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.07$), si comparamos el grupo pretrasplante contra el grupo postrasplante si existe una diferencia entre los tres grupos (0.0160) y finalmente comparando el grupo de sanos con el grupo postrasplante también se encontró una diferencia significativa ($p=0.0001$).

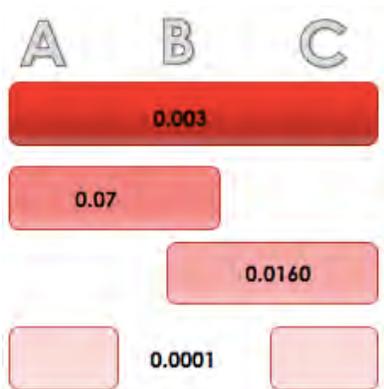


Figura 5. Comparación de medianas entre los tres diferentes grupos.

Comparando la respuesta de los tres grupos, del grupo A 20 (95.24%) sujetos respondieron a la vacuna, del grupo B 16 (80%) sujetos tuvieron respuesta y del grupo C 9 (26.23%) sujetos. Siendo esta diferencia entre los grupos estadísticamente significativa ($p=0.001$)

	RESPUESTA A LA VACUNA	SIN RESPUESTA A LA VACUNA
GRUPO A n=21 (%)	20 (95.24%)	1 (4.76%)
GRUPO B n= 20 (%)	16 (80%)	4 (20%)
GRUPO C n=20 (%)	9 (26.23%)	11 (73.77%)

Tabla 11. Comparativo de respuesta a la vacuna de los 3 grupos.

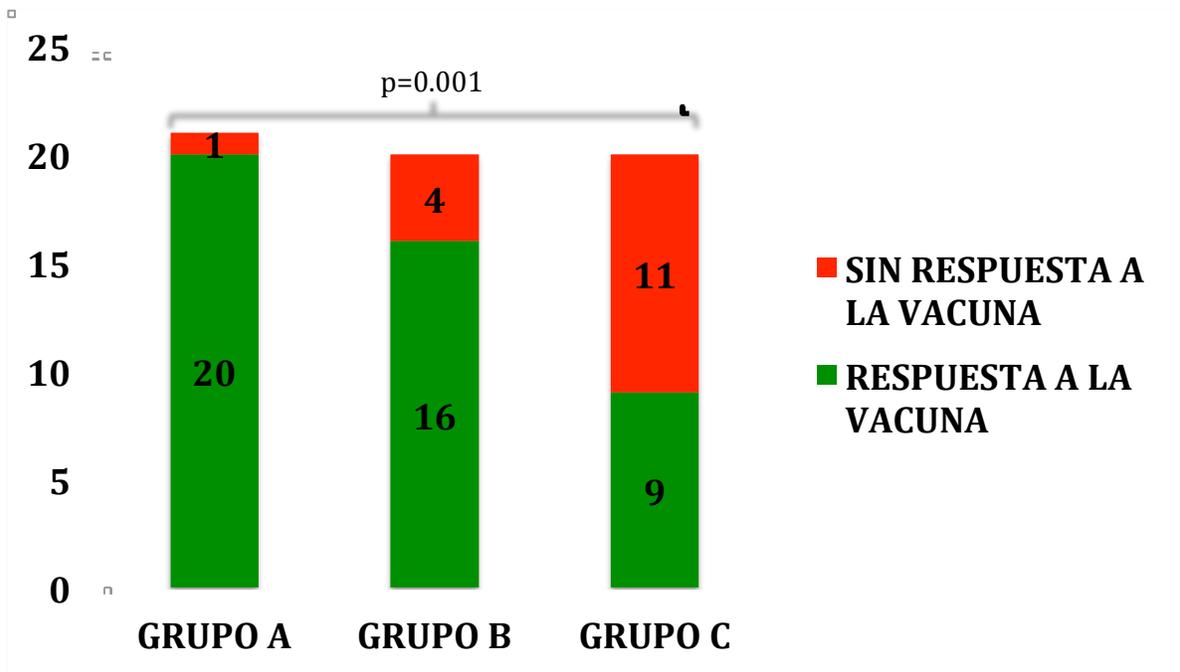


Figura 6. Respuesta a la vacuna de los tres grupos.

Comparando la respuesta del grupo B (Pretrasplante) con el grupo C (Postrasplante) el grupo B tuvo una mejor respuesta a la vacuna, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.022$).

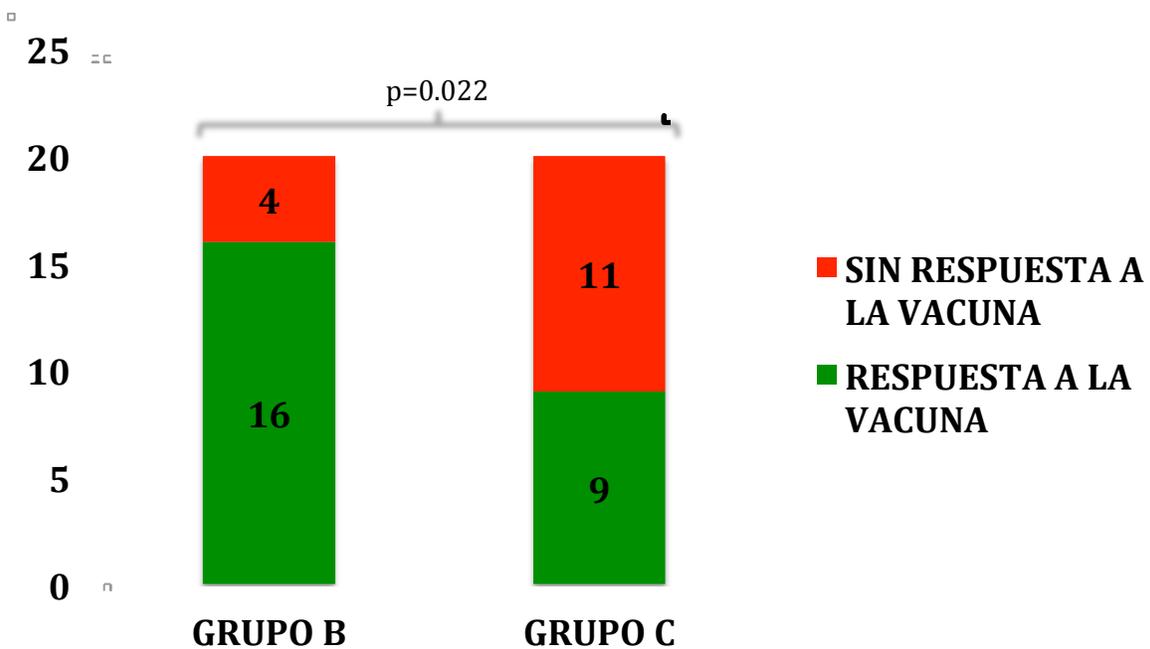


Figura 7. Comparación de respuesta a la vacuna del grupo B con el grupo C.

Comparando la respuesta del grupo A (sanos) con el grupo B (Pretrasplante) con el no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las respuestas de ambos grupos ($p=0.21$).

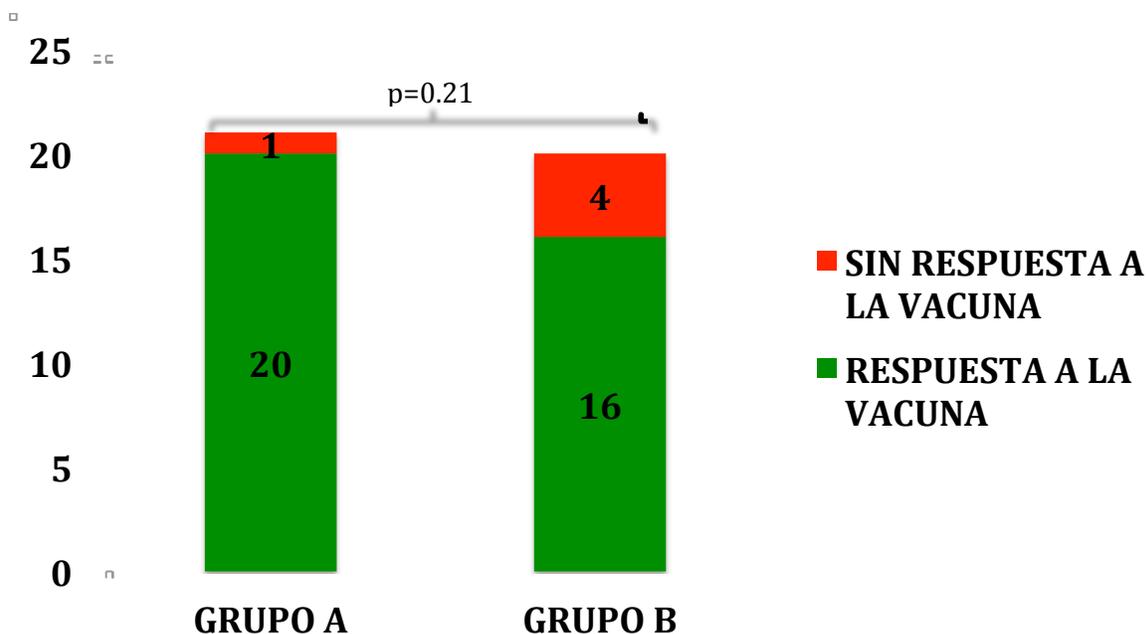


Figura 8. Comparación de respuesta a la vacuna del grupo A con el grupo B

Comparando la respuesta del grupo A (sanos) con el grupo C (Postrasplante) si se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las respuestas de ambos grupos ($p<0.0001$).

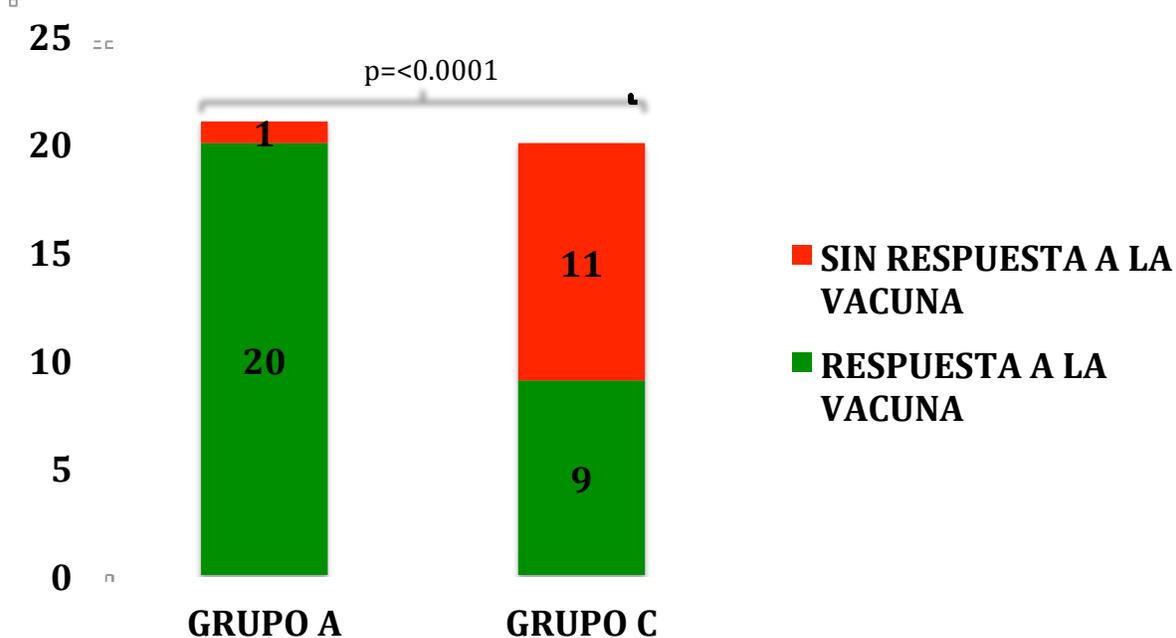


Figura 9. Comparación de respuesta a la vacuna del grupo A con el grupo C

Respuesta a la vacuna del grupo C

Los pacientes del grupo C (Postrasplante), son de particular interés en este protocolo, los pacientes que si respondieron a la vacuna eran 5 (55.5%) eran hombres y 4 (44.5%) mujeres, la media de edad fue de 45.3 años (mínima 24 años y máxima 64 años). Ningún paciente había sido hospitalizado recientemente, ni tenía cambios en la inmunosupresión en el último año.

3 sujetos que no respondieron a la vacuna habían recibido Td (Tétanos, difteria) en los últimos 5 años. 6 sujetos eran postrasplantados de hígado por cirrosis hepática y 3 eran postrasplantados de riñón en terapia sustitutiva con hemodiálisis.

Los 11 sujetos que no respondieron a la vacuna de este grupo, 5 (45%) eran hombres y 6 (55%) eran mujeres, la edad media fue de 40.36 años (mínima 27 – máxima 50).

Si lo evaluáramos por tipo de trasplante encontramos que de los 9 sujetos postrasplantados de hígado que fueron vacunados, 3 no respondieron a la vacuna (33%), mientras que de los 11 sujetos postrasplantados de riñón, 8 no respondieron a la vacuna (72%), siendo esta diferencia no estadísticamente significativa ($p=0.078$).

De los sujetos postrasplantados que no respondieron a la vacuna, 3 sujetos (27.3%) tenían únicamente 1 inmunosupresor (todos ellos postrasplantados de hígado), dos sujetos (18.2%) tenían dos inmunosupresores (ambos postrasplantados de hígado) y 6 sujetos (54.5%) de los sujetos tenían tres inmunosupresores (todos postrasplantados de riñón).

De los sujetos postrasplantados que si respondieron a la vacuna, 4 sujetos (44.44%) tenían solamente un inmunosupresor, 1 sujeto (11.2%) tenía dos inmunosupresores y 4 sujetos (44.44%) tenía tres inmunosupresores.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De los 77 pacientes que fueron reclutados en este estudio, encontramos que 7 (9%) tenían ya títulos de anti-PT ≥ 50 lo cual en este protocolo se consideró que al tener anticuerpos contra pertussis tenían inmunidad humoral por inmunización activa o pasiva por lo que fueron eliminados. Otros 7 sujetos (9%) fueron eliminados al no acudir una semana posterior a la vacunación. Por lo que se vacunaron a 21 sujetos en cada grupo de estudio y al mes de seguimiento tuvimos una pérdida en el grupo B por muerte de una paciente y uno en el grupo C por no acudir.

Entre los sujetos reclutados no existió una diferencia entre ellos en la variable de edad y sexo, siendo la media de edad de los sujetos del protocolo de 43.1 años. La tendencia de los pacientes incluidos en este estudio es una población joven, la cual no ha sido estudiada previamente con la vacuna Tdap.

En cuanto a las comorbilidades, el grupo de pacientes sanos ningún sujeto tenía alguna comorbilidad que le confiriera un estado de inmunocompromiso ni tampoco

que requiriera de inmunosupresores de forma activa, dos sujetos tenían asma no activa desde hace 4 y 5 años y se encontraban únicamente con broncodilatadores en caso de ser necesario.

El grupo pretrasplante se encontró equilibrado en el tipo de receptores de trasplante, 10 hepático y 11 renal. Como es esperable, al ser candidatos a trasplante hepático, predominaron los sujetos con una escala de Child-Pugh 3 (66% pacientes) y MELD elevado 16.6, por lo que estos sujetos si se encontraban en una etapa terminal de su enfermedad, todos los sujetos candidatos a trasplante renal se encontraban en terapia sustitutiva con hemodiálisis.

En los sujetos del grupo de postrasplante hubo mas pacientes con trasplante renal que hepático (12 vs 9). A pesar de ser un grupo de postrasplante de órgano sólido, es importante mencionar que los pacientes postrasplantados de hígado posterior a un año de postrasplante la inmunosupresión es menor que lo utilizado en el trasplante renal, los pacientes suelen tener de 1 a 2 fármacos inmunosupresores, mientras que los pacientes trasplantados renales suelen mantenerse con 3 inmunosupresores como se esquematizó en la Tabla 3.

El tiempo de postrasplante renal (media de 8.29 años) comparado con el tiempo de postrasplante hepático (media 3.27 años) fue mayor en el grupo de postrasplante renal, esto probablemente se encuentra relacionado a que en esta institución el programa de trasplante renal se encuentra consolidado desde hace varios años que el programa de trasplante de hígado, el cual tuvo su mayor impulso a partir del 2008 por lo que el número de trasplantados ha aumentado a partir de ese año.

Llama la atención que del grupo A de sujetos sanos el 95% había recibido una vacuna previamente esto esta en relación probablemente con que la mayoría de los sujetos incluidos en este grupo de sanos son trabajadores de la salud, por lo que la sensibilización que tienen de tener un esquema de vacunación completo es mayor.

Encontramos una proporción mayor de pacientes que contaban con una vacuna en los últimos 5 años en el grupo pretrasplante que en el grupo de postrasplante (80% vs 33.3%), lo cual es esperado, ya que los sujetos que se encuentran en lista de espera de trasplante tienen que tener su esquema de vacunación actualizado para poder ser trasplantados de acuerdo al protocolo institucional. La vacuna que los tres grupos tenían previamente administrada con mayor frecuencia fue la vacuna de influenza.

De los eventos supuestamente asociados a la vacunación, llama la atención que no hubo diferencias entre los grupos por la presencia de eventos adversos, lo cual es acorde con lo reportado en la literatura acerca de esta vacuna, donde se reporta dolor en 2 de cada 3 adultos³², el segundo evento más frecuente fue cefalea, cuya frecuencia fue muy similar en los tres grupos de estudio y esta se reporta en 4 adultos de cada 10 vacunados con Tdap³².

Llama la atención que solamente un sujeto de toda la serie tuvo eritema en el sitio de aplicación de la vacuna, ya que este se reporta en 1 de cada 5 personas. Como eventos mas severos únicamente un sujeto postrasplantado presento fiebre asociada a la vacunación la cual es un evento bien descrito asociado a la vacuna de Tdap aunque con una frecuencia mucho menor (1 de cada 250 adultos)³².

Desafortunadamente la experiencia de esta vacuna en población postrasplante es muy limitada, en el único estudio realizado en sujetos postrasplantados es de Kasahara, et al.²⁹ en donde se estudiaron pacientes pediátricos, en este estudio no se reportaron los eventos adversos que presentaron los niños que fueron vacunados con Tdap, sin embargo nosotros evidenciamos que los eventos supuestamente asociados a la vacunación no fue diferente en sujetos postrasplantados que en población sana y no se asocio con ningún evento asociado a la vacunación severo ni eventualidades en los pacientes como episodios de rechazo del injerto u hospitalizaciones.

En el seguimiento mensual que tuvieron estos pacientes, solamente tuvimos dos pacientes que no completaron seguimiento, una paciente que falleció por su enfermedad de base del grupo B y otro paciente del cual perdimos el contacto del grupo C, por lo que una de las fortalezas del estudio es la baja perdida de seguimiento que tuvimos en los tiempos que fueron estandarizados.

Reportamos que la respuesta a la vacuna en sujetos sanos fue del 95.23% lo cual fue un resultado esperable, ya que la vacuna de BOOSTRIX® en el estudio fase 2 para su aprobación reporto una respuesta serológica de anti-PT de 99%¹³, lo que esperábamos fuera un hallazgo consistente en esta población, además cabe destacar que en este grupo de 21 sujetos, uno no cumplió con el criterio que establece nuestra definición (Elevación >4 veces el titulo de anti-pT), sin embargo si tuvo elevación de títulos de anti-PT de 45 a 155.

Del grupo de pretrasplante tuvimos una respuesta a la vacuna de Tdap del 80%, actualmente este es el primer estudio en el que se reporta la efectividad de esta vacuna en esta población de pacientes, ya que no se tiene experiencia de esta vacuna en esta población de enfermos renales crónicos y cirrosis hepática.

Esperábamos que la respuesta a esta vacuna fuera menor a lo que fue, ya que la experiencia que se tiene en esta población es que su respuesta a la vacunación es pobre en comparación con población sana, por ejemplo tienen una respuesta a la vacuna de influenza reportada entre 24-58% cuando los sanos tienen una respuesta del 67%^{33,34}, a la vacuna de neumonococo tienen una respuesta del 25.6% cuando la respuesta en sanos se ha reportado del 82%³³, y a la vacuna de hepatitis B de 44-73% cuando en sanos se reporta del 78%^{35,36}.

Comparando la respuesta que tuvieron los sujetos del grupo A con el grupo B (95.23% vs 80%) no se encontró una diferencia estadísticamente significativa (p=0.20), lo atribuimos a que con el número de sujetos por grupo no es posible establecer esta diferencia.

Del grupo postrasplante, reportamos una respuesta a la vacuna del 26.23%, siendo el primer estudio que evalúa la respuesta a la vacuna de Tdap en pacientes postrasplantados de órgano sólido. Este resultado es esperable por la experiencia que se tiene con otras vacunas en esta población de sujetos como por ejemplo responden del 22-47% a la vacuna de influenza³⁷, 37-48% a la vacuna de neumococo^{38,39} y 64.5% a la vacuna de hepatitis B³⁹, ahora es de nuestro conocimiento que la respuesta a la vacuna de Tdap tiene este mismo comportamiento.

La única experiencia reportada de respuesta a la vacuna de Tdap en pacientes postrasplantados de órgano sólido es la serie de K. Ito de 2016³³ en la que se evaluó a pacientes pediátricos, en los que se obtuvo una respuesta serológica (anti-PT) a la vacunación de 44.8%. La respuesta inmunológica reportada a la vacuna de *Bordetella pertussis* es mala, sin embargo existen importantes diferencias de esta serie con nuestro estudio. La población estudiada eran niños, las vacunas utilizadas son diferentes con diferentes dosis y solo se incluyeron niños postrasplantados de hígado, mientras que nuestra población es heterogénea y por último la vacuna de DTap son 4 dosis con toxina de pertussis mayor que la vacuna de Tdap del adulto que es dosis única.

Comparando la respuesta a la vacuna en el periodo pretrasplante con el periodo postrasplante (80% vs 26.23%) los sujetos tuvieron una mejor respuesta a la vacuna en el periodo pretrasplante, siendo esta diferencia estadísticamente significativa $p=0.022$, por lo que concluimos que en respuesta serológica es mejor momento aplicar la vacuna previo al trasplante de órgano sólido.

Comparando la respuesta a la vacuna de los tres grupos, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.001$), por la comparación que se realizó entre los tres grupos, la diferencia la daba el grupo de postrasplante. Comparando la respuesta del grupo de sujetos sanos con el grupo postrasplante se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p<0.0001$) con lo que cumplimos la hipótesis alternativa de este estudio.

Por el número de sujetos en el grupo postrasplante únicamente se realizó un análisis descriptivo de aquellos sujetos que no respondieron a la vacuna. De los sujetos que no respondieron a la vacuna un hallazgo relevante es que los trasplantados de hígado respondieron a la vacuna en un 67%, mientras que los trasplantados de riñón respondieron a la vacuna un 28%, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, creemos que es una tendencia que sería interesante evaluar posteriormente en otro estudio, ya que como se mencionó previamente los pacientes postrasplantados de riñón tienen una inmunosupresión mayor a largo plazo que los trasplantados de hígado y es probable que con un número mayor de pacientes se pudiera evidenciar si su respuesta es menor a la vacuna comparado con el trasplante de hígado.

CONCLUSIONES

Los pacientes postrasplantados son una población susceptible a enfermedades infecciosas y su supervivencia ha aumentado entre otras maniobras por la prevención de infecciones por medio de la vacunación.

La vacuna de Tdap es segura ya que no hay diferencia en los eventos supuestamente asociados a la vacunación con Tdap, en los pacientes candidatos y receptores a trasplante de órgano sólido.

Encontramos una tendencia de los pacientes postrasplantados de riñón de tener una respuesta menor a la vacuna que los pacientes postrasplantados de hígado, probablemente asociado a las diferencias de inmunosupresión entre los dos grupos.

Los pacientes candidatos a trasplante tuvieron una mejor respuesta a la vacuna comparado con los pacientes postrasplantados de órgano sólido.

Este es el primer estudio en que se demuestra una mala respuesta a la vacuna de Tdap en pacientes adultos postrasplantados de órgano sólido al mes posterior a la vacunación.

A pesar de las recomendaciones actuales de vacunación contra *Bordetella pertussis* en el periodo pre o postrasplante, este estudio aumenta la necesidad de revisar las recomendaciones actuales en esta población de pacientes e instaurar nuevas medidas que permitan la protección de esta población a esta enfermedad.

PROYECCIONES A FUTURO

Este escrito fue redactado con los resultados de serología de 1 mes posterior a la vacunación con Tdap, el objetivo de este protocolo de investigación es de igual manera evaluar la respuesta a la vacuna de Tdap a los 6 meses postvacunación, estos datos se terminarán de recabar en diciembre 2016, con la finalidad de evaluar la respuesta serológica a lo largo del tiempo en cada uno de los grupos.

Este trabajo evidencia la mala respuesta inmunológica humoral a la vacuna de *Bordetella pertussis* en paciente postrasplantados de órgano sólido. Partiendo de la evidencia de este estudio se puede plantear el estudio de diferentes estrategias para implementar medidas que permitan que los sujetos postrasplantados de órgano sólido tengan una adecuada protección inmune contra esta bacteria, ya que son una población susceptible a tosferina.

Las áreas de estudio que pudieran derivar de este estudio es la administración de dosis más elevadas de toxoide de pertussis, sustentado en que una dosis mayor pudiera mejorar la respuesta inmune a la vacuna. (En el adulto se administran 8 µg, una dosis aún baja comparada con las dosis administradas en niños). La otra posibilidad es dar un refuerzo de toxoide de pertussis, este trabajo de investigación abre las puertas a nuevo campo de estudio para implementación de vacunación contra *Bordetella pertussis* en paciente postrasplantados de órgano sólido.

BIBLIOGRAFÍA

¹Gabutti G. Pertussis: Current perspectives on epidemiology and prevention. *Hum Vaccin Immunother.* 2014 Aug 12;11(1).

²Finger H, Von Koenig, "Bordetella", *Medical microbiology*, capítulo 31, 4ª edición, Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.

³ CDC. National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS) Pertussis (Whooping cough) 2014 Case definition.

⁴CDC. Pertussis vaccination: Use of acellular pertussis vaccines among infants and Young children. Recommendations of the advisory committee on immunizations practices (ACIP). *MMWR* 2010;46(RR-7).

⁵Cornia PB, Hersh AL, Lipsky BA, et al. Does this coughing adolescent or adult patient have pertussis? *JAMA* 2010;304:890.

⁶Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious diseases, 8th edition, Elsevier, 2014

⁷De Serres G, Shadmani R, Duval B, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *Clin Infect Dis* 2004;39:1572-80.

⁸Lee GM, Lett S, Schauer S, et al. Societal costs and morbidity of pertussis in adolescents and adults. *Clin Infect Dis* 2004;39:1572-80.

⁹CDC. Summary of notifiable diseases United States, 2004. *MMWR* 2006;53:1-79.

¹⁰CDC 2015 Provisional Pertussis Surveillance Report: www.cdc.gov

¹¹Mertens PL, Stals FS, Schellekens JF, Houben AW, Huisman J. An epidemic of pertussis among elderly people in religious institution in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:242-7.

¹²Centers for Disease Control and Prevention. Preventing tetanus, diphtheria and pertussis among adults: Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and Recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for Use of Tdap Among Health-Care Personnel. *MMWR* 2006;55(RR-17):1-37.

¹³McIntyre PB, Turnbull FM, Egan AM, et al. "High levels of antibody in adults three years after vaccination with a reduced antigen content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine" *Vaccine* 23 (2004) 380-385.

¹⁴Turnbull FM, Heath TC, Jalaludin BB, Burgess MA, et al. "Randomized trial of two acellular pertussis vaccine (dTpa and pa) and a licensed diphtheria-tetanus vaccine (Td) in adults" *Vaccine* 19(2001) 628-636.

¹⁵Van Damme P, Burges M. "Immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine in adults" *Vaccine* 22(2004) 305-308.

¹⁶CDC. Summary of recommendations for adult immunization, Td Tdap. 2016. www.cdc.gov/vaccines.

¹⁷Halperin S, Sweet L, Baxendale D. How soon after a prior tetanus-diphtheria vaccination can one give adult formulation tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine? *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:195-200.

¹⁸Food and drug administration. Product approval information licensing action, package insert: Tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine adsorbed ADACEL. Sanofi Pasteur. Rockville, MD: US Department of health and human services, Food and drug administration, Center of biologics evaluation and research; 2005.

¹⁹Zepp F, Habermehl O, Knuf M, et al. Immunogenicity of reduced antigen content tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in adolescents as a sixth consecutive dose of acellular pertussis-containing vaccine. *Vaccine* 2007 Jul 20;25 (29):5248-52.

²⁰Gustafsson L, Hallander Ho, Olin P, et al. A controlled trial of a two-component acellular, a five- component acellular and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1996;334:349-55.

²¹Birdwell AK, Ikizler MR, Sannella EC, et al. Decreased Antibody response to influenza vaccination in kidney transplant recipients: A prospective cohort study. *Am J kidney dis.* 2009; 54 (1):112-121. *Liver Transpl* 2001;7:311-31.

²²Eckerle I, Rosenberger KD, et al. Serologic vaccination response after solid organ transplantation: A systematic Review. *Plos One* 2013;volume 8, Issue 2, e56974.

²³Stark K, Gunther C, Schonfeld S, et al. Immunizations in solid-organ transplant recipients. *Lancet* 359:957-965.

²⁴Goldfarb N, Avery R, Goormastic K, et al. Hypogammaglobulinemia in lung transplant recipients. *Transplantation* 2001, 71:242-246.

- ²⁵Avery R. Immunizations in adult immunocompromised patients: which to use and which to avoid. 2001. Cleveland Clin. J. Med. 68:337-348.
- ²⁶Lorry G. Rubin, Myron J. Levin, Ljungman Per, et al. 2013 IDSA Practice Guidelines for vaccination of the immunocompromised host. Clinical Infectious Diseases 2014;58 (3):309-18.
- ²⁷Danziger-Isakov L, Kumar D and the AST Infectious Diseases Community of practice. Vaccination in Solid Organ Transplantation. American Journal of transplantation 2013;13:311-317.
- ²⁸Dehghani, Shakiba, Ziaeyan, et al. Evaluation of immunity status to routine vaccination in pediatric liver transplant candidates. Turk J Gastroenterol 2014;58 (Suppl.-1):26-31.
- ²⁹K. Ito, Kasahara, Saitoh, Honda, et al. High rate of vaccine failure after administration of acellular pertussis vaccine pre- and post-liver transplantation in children at a children's hospital in Japan. Transpl Infect Dis 2016;18:150-154.
- ³⁰Instrucción operativa Técnica de la determinación de igG antitoxina de *B. Pertussis* por ELISA. Departamento de Infectología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición.
- ³¹ Manual de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización. Secretaria de Salu, CenSIA, primera edición, 2014
- ³² CDC, Vaccine Information Statement, Tdap Vaccine, 2015.
- ³³Pneumococcal Vaccine Response in Cirrhosis and Liver Transplantation. The Journal of Infectious Diseases 2000;181:757-60
- ³⁴Immunization in End-Stage Renal Disease: Opportunity to Improve Outcomes. Seminars in Dialysis—Vol 26, No 4 (July–August) 2013 pp. 416–426
- ³⁵Safety and Efficacy of Hepatitis B Vaccination in Cirrhosis of Liver. Adv Virol. 2013; 2013: 196704.
- ³⁶Immunizations in Chronic Liver Disease: What Should be Done and What is the Evidence. Curr Gastroenterol Rep (2013) 15:300
- ³⁷Martinez-Atienza et al.: Efficacy and safety of a booster dose of influenza vaccination in solid organ transplant recipients, TRANSGRIPE 1-2: study protocol for a multicenter, randomized, controlled clinical trial. Trials 2014 15:338.

³⁸A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Prime-Boost Strategy for Pneumococcal Vaccination in Adult Liver Transplant Recipients. *CID* 2008;47:885–92

³⁹B. Serrano et al. Solid organ transplantation and response to vaccination. *Vaccine* 25 (2007) 7331–7338