

Vacunación materna contra la tos ferina y sus efectos en la respuesta inmune de bebés de hasta 12 meses en los Países Bajos: un ensayo abierto, paralelo, controlado y aleatorizado

Barug D, Pronk I, van Houten M et al. Maternal pertussis vaccination and its effects on the immune response of infants aged up to 12 months in the Netherlands: an open-label, parallel, randomised controlled trial. *Lancet Infectious Disease* 2019;19:392-401

Ensayo clínico controlado y aleatorio llevado a cabo en madres embarazadas-hijos holandeses que recibieron la **vacuna Tdap** entre las semanas 30 y 32 de embarazo, mientras que sus hijos recibieron las vacunas de la primoinmunización en régimen 2+1 a los 3, 5 y 11 meses.

El objetivo era estudiar la respuesta inmune y por otra parte compararla con datos históricos del calendario holandés que vacuna a los 2, 3, 4 y 11 meses. Formaron parte del ensayo 58 gestantes en el grupo Tdap y 60 en el control (recibieron la vacuna en las 48 horas tras el parto). Los anticuerpos específicos frente a la tosferina fueron superiores a los de los controles tanto en el cordón como a los tres meses y mayores también con los presentes a los dos meses (inicio del calendario holandés).

Tras la primovacunación la concentraciones de anticuerpos para

TP, FHA y PRT fueron significativamente menores en todas las extracciones sanguíneas, inclusive las obtenidas después de la dosis de recuerdo, en los hijos de madres vacunadas.

Una editorial acompañante enfatiza en la persistencia de un efecto blunting a pesar de comenzar la vacunación a los tres meses, pero a cambio se consigue una buena respuesta por mayor madurez inmune y a menor coste al eliminar una dosis y dejar espacio para alguna vacuna adicional. No obstante, para llegar a esta situación tendríamos que tener garantizada una cobertura muy alta en la embarazada y sería de difícil implantación en países de baja renta. Por otra parte la inmunogenicidad es similar con regímenes 2+1 o 3+1.

[Vacunación materna contra la tos ferina y sus efectos en la respuesta inmune de bebés de hasta 12 meses en los Países Bajos: un ensayo abierto, paralelo, controlado y aleatorizado](#)

Impulsar la vacunación a los adolescentes con vacunas contra la tos ferina acelular que contienen toxina de tos ferina recombinante o químicamente inactivada: un ensayo clínico aleatorizado

Blanchard Rohner G, Chatzis O, Chinwangso P et al. Boosting

teenagers with acellular pertussis vaccines containing recombinant or chemically inactivated pertussis toxin: a randomized clinical trial. *Clinical Infectious Disease* 2019;68:1213-1222

Ensayo clínico diseñado para conocer la respuesta inmune en adolescentes, que recibieron a lo largo de su vida **vacunas acelulares de tosferina**, a una vacuna cuyo componente de toxina pertussis era recombinante detoxificada genéticamente (rTP), y poder compararla con la generada por la vacuna convencional Tdap.

Los 62 voluntarios de entre 11 y 15 años recibieron en un brazo rTP (contenido de 5 microgramos) y en otro Td y el otro grupo recibió la vacuna convencional con un contenido de 8 microgramos de toxina pertussis. La respuesta inmune se midió basalmente, a los 28 y a los 365 días. A los 28 días los GMC eran significativamente mayores en el grupo aP recombinante, al igual que a los 365 días. No obstante, el descenso en los títulos de anticuerpos fue muy acusado, por lo que es poco probable que una dosis de esta vacuna sea capaz de superar la limitada inmunogenicidad y la corta duración de la efectividad de la nueva vacuna en adolescentes que recibieron priming con vacuna acelular.

Los autores, aun con los buenos resultados observados, se plantean que es lo que ocurrirá en países occidentales una vez que se vayan sumando cohortes de adultos jóvenes y embarazadas que recibieron vacuna acelular en las series primarias. Una posible solución que apuntan es la de administrar repetidamente dosis de la vacuna recombinante pero sin Td asociada o combinarla con adyuvantes que estimulen las respuestas Th1 y Th17.

[Impulsar la vacunación a los adolescentes con vacunas contra la tos ferina acelular que contienen toxina de tos ferina recombinante o químicamente inactivada: un ensayo clínico aleatorizado](#)

Evaluación de brechas en la vacunación contra la tosferina prenatal para aumentar la cobertura

Janagaraj P, Gurusamy P, Webby R. Current antenatal pertussis vaccination guidelines miss preterm infants: an epidemiological study from the Northern Territory. Aust N Z J Obstet Gynecol E pub ahead of print 2018 Sept 26

El programa de **vacunación frente a la tosferina** en Australia recomienda la **vacunación de la embarazada** a las 28 semanas de gestación.

El objetivo del estudio poblacional y transversal, que incluye a todos los nacidos viables desde la semana 24 de gestación en los hospitales públicos y a lo largo de 2016, es determinar la cobertura de vacunación y los potenciales factores socio-demográficos asociados que la afecten en los "Territorios del Norte" de ese país.

Se registraron 3392 nacimientos viables con una cobertura de vacunación del 48.9%, siendo mayor en las madres de menos de 35 años (aOR: 1.26 con IC 95%: 1.035-1.52). La cobertura de los prematuros fue del 0% para los extremos (24 a 27 semanas), 18.86% para los muy pretérmino (28 a 32 semanas) y del 39.8% para los moderados (33 a 36 semanas), para una cobertura global del 33.5% para todos los niños nacidos prematuramente. Los nacidos a término tuvieron dos veces más de posibilidades de que sus madres hubieran recibido la vacuna Tdap durante la gestación (aOR: 1.957 con IC 95%: 1.53-2.50).

Los autores concluyen que un porcentaje alto de prematuros (66.5%) no se beneficiaron de la vacunación de la embarazada, por lo que al ser impredecible la fecha de parto, se debería revisar la seguridad y aceptabilidad de la vacunación en el segundo trimestre, como por ejemplo a partir de la semana 20 de gestación.

[Evaluación de brechas en la vacunación contra la tos ferina prenatal para aumentar la cobertura](#)

[Un estudio confirma la disminución de la protección de la vacuna contra la tos ferina después de la primera década](#)

Investigadores canadienses han publicado en la revista *Vaccine* los resultados de un estudio poblacional de casos y controles para evaluar la **efectividad de la vacuna frente la tosferina** en esquema de tres dosis en el primer año, un recuerdo en el segundo y en la etapa preescolar y un último booster a los 14-16 años. Examinaron 1335 casos entre 2009 y 2015 y los compararon con 5340 controles apareados y comprobaron como la efectividad se mantenía alrededor del 90 % hasta los 8-9 años para descender al 49% a los 12-13 años. Ascendía la efectividad, pero no hasta las cifras alcanzadas en los menores de nueve años, hasta llegar a un 76%.

Un estudio confirma la disminución de la protección de la vacuna contra la tos ferina después de la primera década

Efectividad de la vacuna contra la tos ferina

Carga de niños hospitalizados con tos ferina en Canadá en la era de la vacuna acelular contra la tos ferina, 1999-2015.

Abu-Raya B, Bettinger J, Vanderkooi O et al. Burden of children hospitalized with pertussis in Canada in the acellular pertussis vaccine era, 1999-2015. *Journal Pediatrics Infectious Disease Soc E Pub* ahead of print December 8, 2018

Al ser importante el disponer con carácter poblacional de la carga de enfermedad pediátrica por tosferina, los autores, describen la epidemiología específica por edades y las tasas de morbimortalidad en niños hospitalizados como consecuencia de la enfermedad en Canadá a lo largo de 17 años en la era del uso de la **vacuna acelular de la tosferina**.

Incluyeron a los casos (confirmados, epidemiológicamente relacionados o probables en los menores de 16 años ingresados en uno de los doce hospitales terciarios del país entre 1999 y 2015. Globalmente se incluyeron 1402 pacientes siendo los menores de dos meses los que tuvieron mayores incidencias medias anuales de ingresos y de estancias en cuidados

intensivos (116.40 con IC 95% de 85.32-147.49 y 33.48 con IC95% de 26.35-40.62), respectivamente. La proporción global de niños que precisaron cuidados intensivos fue del 25.46%, siendo mayor en los de menos de dos meses (37.90%). Se registraron en el periodo un total de 21 fallecimientos. Los factores de riesgo para ingreso en intensivos fueron edad menor a 16 semanas, prematuridad, encefalopatía y un diagnóstico confirmado de tosferina, y para fallecimiento una edad menor a cuatro semanas, prematuridad y sexo femenino.

Los autores, a la vista de sus resultados, concluyen que la vacunación de la gestante tiene el potencial de reducir esta alta carga de enfermedad.

[Carga de niños hospitalizados con tos ferina en Canadá en la era de la vacuna aceluar contra la tos ferina, 1999-2015.](#)

[Resurgimiento de la tos ferina y aparición de la toxina ptx p3 en el sur de Italia](#)

*Loconsole D, De Robertis AL, Morea A, Metallo A, Lopalco PL, Chironna M. Resurgence of Pertussis and Emergence of the Ptxp3 Toxin Promoter Allele in South Italy. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37(5): e126-31*

El objetivo del estudio es describir la epidemiología de la **tosferina** en la Apulia (Italia) entre 2006 y 2015 así como identificar recientes polimorfismos genéticos de la *Bordetella pertussis* asociados con cepas virulentas. En los últimos años las cepas han cambiado de contener el alelo ptxP1 a cepas que contienen el alelo ptxP3 (que incrementa la producción de toxina).

Se tomaron los casos de tosferina del periodo 2006-15 en <18 años, identificados desde la base de datos hospitalaria y los sistemas de información de enfermedades infecciosas. Se tomaron muestras de los casos de tosferina en el período 2014-16 confirmados por el laboratorio de referencia regional y secuenciados genéticamente.

En Apulia entre 2006 y 2015 la incidencia de tosferina aumentó de una media de 1,39/100.000 en 2006-13 a 2,56/100.000 en el periodo 2014-15; en niños menores de un año la diferencia aumento de 60,4 en 2006-13 a 149,9/100.000 en 2015. Entre los 661 casos registrados en el período 2006-15, el 80,83% fueron hospitalizados, de estos el 45,4% fueron menores de un año de edad, la OR de hospitalización en los <6 meses fue del 6,33 (IC95%: 2,39-16,74). Presentando los no vacunados una OR del 5,1 respecto a los parcialmente vacunados. Entre las 70 muestras secuenciadas, el perfil genético ptxA1-ptxP3-prn2, se detectó en 64 de las 70. Ésta variante se detectó en vacunados y no vacunados. En las seis muestras restantes no se expresó pertactina y presentaron un perfil ptxA1-ptxP3.

Los autores concluyen que la incidencia de tosferina en Apulia ha aumentado; la cepa hipervirulenta también se encontró en gente vacunada. Esto sugiere la adaptación bacteriana a la vacuna y cuestiona la efectividad de la vacuna acelular; de igual forma la cepa mutante puede aumentar la gravedad de la enfermedad en niños por la mayor producción de toxina.

La prevención de los casos de tosferina en niños se consigue de una forma adecuada mediante la **vacunación de la embarazada**.

Epidemiología de la tosferina en el sur de Italia en 2006-2015 e identificación de polimorfismos recientes en los genes asociados a la virulencia de *Bordetella pertussis* .

A genetically inactivated two-components acellular pertussis vaccine, alone or combined with tetanus and reduced-dose diphtheria vaccines, in adolescents: a phase 2/3, randomised controlled non-inferiority trial

Sricharoenchai S, Sirivichayakul C, Chakephaibulkit K, Pitisutitthum P, Dhitavat J, Pitisuthitham A et al. Lancet Infect Dis published on line October 20, 2007

Ensayo clínico fase II/III aleatorio y controlado de no inferioridad de una vacuna de tosferina genéticamente detoxificada llevado a cabo en dos lugares de Bangkok con adolescentes de 12 a 17 años. Compararon la vacuna monovalente compuesta de toxina pertussis y hemaglutinina filamentosa detoxificadas (vacuna A) frente a una similar pero con T y d (vacuna B) y frente a la comercializada Tdap (vacuna C) que

fue la comparadora. Incluyeron a 450 participantes de los que 150 recibieron cada una de las vacunas en dosis única. A los 28 días de la administración las tasas de seroconversión de IgG para TP fueron del 96.6% en el grupo B y del 55.0% para la comparadora (C). Las tasas de seroconversión para la fitohemaglutinina fueron del 82.6% en la B frente al 54.4% para la vacuna C. En ese mismo tiempo, la seroconversión frente a la toxina pertussis tras la vacuna A fue del 96.0% y del 93.2% para la hemaglutinina filamentosa. Estos datos apoyan el criterio preespecificado de no inferioridad de la vacuna B respecto de la C. La reactogenicidad fue similar en los grupos analizados. Los autores concluyen que la nueva vacuna Tdap genéticamente detoxificada induce mayores respuestas que la actualmente disponible, lo que conduce a la comercialización de la misma en Tailandia. Por otra parte esta vacuna podría utilizarse en aquellos con contraindicaciones a las vacunas de difteria y tétanos.

[\[más información\]](#)

Whole-cell or acellular pertussis vaccination in infancy determines IgG subclass profiles to DTaP booster vaccination

van der Lee S, Sanders E, Berbers G, Buisman A. Vaccine 2017;36:220-226

Al generar distintas respuestas inmunes las vacuna frente a la tosferina, bien sean de célula entera o acelulares, los autores determinan las subclases específicas de IgG frente a pertussis, difteria y tétanos tras dos recuerdos de vacuna como preescolares (DTap) o a los nueve años (Tdap), en niños vacunados en el primer año de vida (2, 3, 4 y 11 meses) con wP (DTPw-IPV-Hib) o aP (Infanrix-IPV-Hib). Reportan que la vacuna utilizada en la primovacunación del primer año determina las subclases de IgG frente a los cinco antígenos vacunales (3 de tosferina, tétanos y difteria) tanto tras la misma como tras la recepción de los recuerdos de DTaP/Tdap. De hecho tras el priming con célula entera y a pesar de los recuerdos con acelulares, las subclases IgG4 permanecen en menor concentración para esos cinco antígenos. Ello parece debido a que los otros componentes de la vacuna entera (lipoproteínas...) desencadenan una respuesta Th1, mientras que los vacunados con acelular presentan una respuesta balanceada Th1/Th2, y esta última produce citoquinas IL-4 e IL-3 que estimulan los linfocitos B a que produzcan esa subclase, además de generar una incapacidad de activar el sistema del complemento y por tanto disponer de una menor capacidad bactericida. Las Th1 se asocian, por otra parte, con una mayor protección frente a la tosferina y a un mejor aclaramiento de la bacteria. Concluyen que es necesaria una nueva vacuna acelular con distintos adyuvantes para proporcionar una respuesta preferencialmente del tipo Th1.

[\[más información\]](#)

Fatal pertussis in infancy,

Italy

Carlioni I, Ricci S, Azzari C, Galletti S, Faldella G, de Benedictis FM. Journal of Infection 2017; 75(2): 186-9.

El trabajo informa de 6 muertes por tosferina en niños ingresados en 3 hospitales de tercer nivel italianos; los 3 eran menores de 3 meses y 2 eran prematuros. Serie de casos con el interés limitado de una cuestión ampliamente descrita.

[\[más información\]](#)

Pertussis disease and transmission and host responses: insights from the baboon model of pertussis

Pinto MV, Merkel TJ. Journal of Infection 2017; 74(S1): 114-9.

El papel de factores específicos de virulencia en la tosferina y los mecanismos inmunes asociados con la protección tras la infección natural o la vacunación todavía no son completamente conocidos.

Recientemente se ha desarrollado un modelo en babuinos que ha proporcionado una herramienta importante para el estudio de la tosferina. Los babuinos infectados con *Bordetella pertussis* muestran todas las manifestaciones clínicas de la tosferina humana incluyendo la tos paroxística, la producción de moco,

leucocitosis y la transmisión. Se tomaron animales infectados y sin infectar, unos estaban juntos mientras que otros mantuvieron una distancia de 2 metros comprobándose que la transmisión de la enfermedad ocurría en ambos escenarios si bien se demostró menor eficiencia de transmisión en los que presentaban la distancia de 2 metros. Este modelo proporciona la oportunidad para abordar cuestiones sobre la progresión natural de esta enfermedad así como la respuesta ante la infección y la vacunación. Un importante hallazgo del modelo es que el padecimiento de la tosferina confiere una inmunidad esterilizante, es decir, los animales convalecientes recuperados de la tosferina no desarrollaron signos de la enfermedad, sin embargo, en los animales vacunados con vacuna acelular se observó una protección frente a la enfermedad pero no así frente a la colonización con una persistencia mayor de la colonización que en los babuinos no vacunados. También se comprobó que los vacunados eran capaces de transmitir la enfermedad. El modelo sugiere que la circulación de la *Bordetella* puede ser mayor en la población vacunada con vacuna acelular que en los vacunados con vacuna de célula entera. La vacunación con vacuna acelular proporcionaría protección frente a la enfermedad pero fallaría en la prevención frente infección, transporte y transmisión.

El artículo presenta un resumen de la situación sobre la tosferina así como los avances aportados por el uso del modelo babuino.

[\[más información\]](#)