

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.

[\[más información\]](#)

[Live attenuated pertussis vaccine BPZE1 protects baboons against Bordetella pertussis disease and infection](#)

Locht C, Papin J, Lecher S, Debrie A, Thalen M, Solovay K et al. J Infect Dis 2017;216:117-124

A la vista de que las actuales vacunas frente a tosferina no han modificado la periodicidad de la enfermedad probablemente por interferir poco o nada sobre la circulación de *Bordetella pertussis* los autores analizan en babuinos el efecto de la administración intranasal de una vacuna atenuada elaborada mediante la remoción genética o la inactivación de tres

toxinas bacterianas: toxina pertussis, toxina dermonecrótica y citoxina traqueal. El análisis va orientado acerca de la protección frente a la enfermedad y frente a la infección (colonización respiratoria). La vacuna BPZE1 mostró eficacia frente a ambos end-points al ser sometido el animal a un *challenge* con dosis altísimas de una cepa de *Bordetella* hipervirulenta (D420). Además la vacuna mostró un excelente perfil de seguridad y una colonización nasofaríngea transitoria. Los niveles séricos de IgA frente a tres antígenos (TP, FHA y PRN) fueron inferiores a los de IgG por causas no aclaradas. Los datos encontrados también sugieren que la vacuna es probable que induzca producción local de IgA lo que puede contribuir a la protección frente a la infección. No obstante, no se detectó una correlación entre los títulos séricos de anticuerpos a ninguno de los antígenos ensayados y el nivel de protección frente a la colonización bacteriana. Los autores concluyen que esta vacuna, ya en fase I en humanos, puede detener la transmisión y ser de un valor incalculable en reducir el reservorio subclínico del patógeno. En última instancia puede que alcance lo que ha sido un gran reto en salud pública: el control duradero y efectivo de la tosferina.

[\[más información\]](#)

Risk of Pertussis in Relation to Degree of Prematurity in Children Less Than 2 Years of

Age

Riise , ØR, Laake I, Vestrheim D, Flem E, Moster D, Riise Bergsaker MA et al. Pediatr Infect Dis J 2017; 36(5): e151-6.

El objetivo del estudio es determinar si existe un mayor riesgo de tosferina declarada (así como de hospitalización) en niños prematuros respecto a niños a término durante los dos primeros años de vida así como la efectividad vacunal en estos niños. El estudio se realizó uniendo datos del registro de nacimientos de Noruega y de otros registros nacionales.

Se tomaron datos de 1998 a 2010; en total se incluyeron 713.166 niños en el estudio y se les siguió durante 2 años; se estimaron razones de tasas de incidencia e intervalos de confianza. Se clasificaron los niños como nacidos a término si la edad gestacional era de al menos 37 semanas y prematuros en caso contrario, se hicieron categorías respecto a la edad gestacional y el peso al nacimiento. El calendario vacunal pautaba la vacunación frente a tosferina a los 3, 5 y 11-12 meses independientemente de la edad de gestación.

Un total de 36.193 (5,2%) de los niños presentaron prematuridad. Se identificaron 999 casos de tosferina, observándose tras el análisis ajustado una tasa mayor de tosferina declarada en los niños prematuros (IRR=1,65, significativa); comparando con los niños nacidos a término la incidencia fue mayor en los niños nacidos con edad gestacional menor (35-36, 32-34 y 23-27 semanas, con razones de tasas de incidencia de 1,49, 1,63 y 4,49 respectivamente). También se observó que los niños prematuros presentaban mayor riesgo de hospitalización (IRR=1,99). Las tasas en niños de bajo peso también se observaron mayores que en los de peso normal al nacer, aunque sólo para los clasificados en las dos categorías menores (<1000 gramos de peso y los nacidos de 1000 a 1.499 gramos). La efectividad vacunal frente a la tosferina fue de

88,8% tras la tercera dosis en niños nacidos a término y del 93% en los prematuros, respecto a la hospitalización la efectividad fue de 91,1% en los nacidos a término y de 88,7% en los prematuros, diferencias no significativas en ambos casos.

Los autores concluyen que en este estudio los niños prematuros presentaron mayor riesgo de tosferina y la efectividad vacunal fue similar en niños a término y prematuros. No se debe retrasar la vacunación en niños prematuros.

[\[más información\]](#)

Lack of Pertussis Protective Antibodies in Healthcare Providers Taking Care of Neonates and Infants in a Childrens Hospital

Ma HY, Pan SC, Wang JT, Liu YC, Chang LY, Shao PL et al. Pediatr Infect Dis J 2017; 36(4): 433-5.

Estudio de contactos realizado ante la aparición nosocomial de un caso de tosferina en un niño prematuro en Taiwan. No se detectó fuente de infección, el 3,5% de los sanitarios presento IgM positiva a tosferina mientras que sólo el 23% presentó IgG positiva.

Los autores concluyen que es necesaria una estrategia de vacunación frente a la tosferina en sus sanitarios, aunque

esta vacunación como conocemos por diferentes investigaciones no conseguiría una protección de los pacientes atendidos por dichos sanitarios.

[\[más información\]](#)

Does Breastfeeding Protect Young Infants From Pertussis? Case-control Study and Immunologic Evaluation

Pandolfi E, Gesualdo F, Carloni E, Villani A, Midulla F, Carsetti R et al. Pediatr Infect Dis J 2017; 36(3): e48-53.

Estudio de casos y controles realizado entre 2012 y 2015 en dos hospitales italianos, que tiene como objetivo investigar el posible rol de la lactancia materna para proteger lactantes no vacunados frente a la tosferina.

Lactantes <6 meses hospitalizados con PCR positiva a tosferina fueron tomados como casos mientras que niños sanos no vacunados que acudieron al hospital por motivos de cribado fueron tomados como controles. Se tomaron muestras sanguíneas y de leche de las madres, se midió IgA frente tosferina y otras bacterias en la leche materna, mientras que la IgG se midió en el suero. Ninguna de las madres estaba vacunada frente a tosferina en la edad adulta.

Se reclutaron 296 pacientes (61 casos y 235 controles). El 26% de los casos presentaron complicaciones durante el ingreso. La

lactancia materna de forma exclusiva no se asoció con protección frente tosferina (ni como factor de riesgo) comparando con la lactancia mixta o artificial (OR=1,2, no significativo), tampoco se observó un papel protector frente a las complicaciones. Niños con hermanos presentaron mayor riesgo de tosferina (OR=2,5). La IgA frente tosferina no fue más alta en los casos que en los controles mientras que los títulos de IgG fueron mayores en las madres de los casos pero no se observó correlación con los títulos de IgA en la leche materna.

Los autores concluyen que la lactancia materna no parece jugar un papel en la protección de los lactantes frente a la tosferina.

[\[más información\]](#)

Incidence and Burden of Pertussis Among Infants Less Than 1 Year of Age

Masseria C, Martin CK, Krishnarajah G, Becker LK, Buikema A, Tan TQ. Pediatr Infect Dis J 2017; 36(3): e54-61.

El estudio proporciona incidencia por edades así como uso de recursos sanitarios en niños con seguro médico en los EEUU.

Se siguió a los niños con seguro sanitario nacidos entre 2005 y 2010 durante 12 meses (1,2 millones). Se estimaron tasas de incidencia de tosferina; cada caso se apareó a 10 controles para medir la utilización de recursos y costes.

La tasa de incidencia en los <12 meses fue de 117,7/100.000, siendo la más alta la registrada en los <3 meses, 247,7/100.000. Las tasas de hospitalización fueron mayores en los 14 días siguientes al diagnóstico de tosferina que en la población general (31,8 vs. 0,5%) y los costes sanitarios fueron 2,82 veces superiores. El coste incremental durante los 12 meses de seguimiento fue de 8.271 dólares aunque variaba de forma importante según la edad de diagnóstico desde 18.781 en los menores de 1 mes a 3.772 dólares al grupo diagnosticado entre 7 y 12 meses.

Los autores concluyen que la carga de enfermedad por tosferina en este grupo es alta.

[\[más información\]](#)

Effect of prepregnancy pertussis vaccination in young infants

Maertens K, Phuong Tran T, Hens N, Van Damme P, Leuridan E. J Infect Dis 2017;215:1855-1861

Estudio prospectivo llevado a cabo en Bélgica entre 2008 y 2014 que evalúa la transferencia y la persistencia de los anticuerpos maternos en los recién nacidos al haber administrado la vacuna Tdap a las madres entre dos embarazos consecutivos. El objetivo primario es el de evaluar si una dosis de vacuna postparto/preembarazo ayuda a incrementar las concentraciones de anticuerpos antitosferinosos en los neonatos. Como objetivo secundario se evalúa la posible

interferencia (blunting) con las dosis de vacunas administradas según el calendario belga de vacunación (hexavalente a las 8, 12 y 16 semanas). Por otra parte, mediante el modelaje de las concentraciones de IgG anti PT se intenta establecer posibles recomendaciones en relación a los intervalos entre dosis de Tdap en las mujeres en edad fértil. Comparan los anticuerpos frente a tres (PT, FHA y PRN) antígenos en niños de madres no vacunadas (grupo A) con los de los niños de madres que recibieron la vacuna a los 16.7 meses de media tras el primer embarazo (grupo B). Los niveles de anticuerpos del grupo B al nacer fueron significativamente mayores que los del grupo A, incluso con intervalos amplios entre vacunación y segunda gestación. Se apreció efecto blunting para antígenos tosferinosos en los lactantes del grupo B y a la vista de los resultados no aconsejan un intervalo entre dosis booster mayor de 30 meses para poder disponer de títulos de al menos 15 EU/ml de toxina pertussis en el momento del parto. Los autores concluyen, tras exponer algunas limitaciones (escaso número de niños y sin potencia para detectar pequeñas diferencias en los niveles de anticuerpos en los niños de ambos grupo), que su trabajo es el primero que describe el efecto de la dosis booster postparto/pregestacional y compara la cinética de anticuerpos con la de los niños nacidos de madres no vacunadas.

[\[más información\]](#)

[Survey of Household Contacts of Infants With Laboratory-](#)

confirmed Pertussis Infection During a National Pertussis Outbreak in England and Wales

Kara EO, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK, Litt D, Eletu S et al. Pediatr Infect Dis J 2017; 36(2): 140-5.

Las mayores tasas de incidencia de tosferina se observan en niños <3 meses demasiado jóvenes para haber sido vacunados. Durante el año 2012 se declaró un brote en Reino Unido lo que brindó una oportunidad para estudiar las fuentes de infección de estos niños.

Los domicilios de niños <3 meses con tosferina confirmada entre agosto 2012 y octubre 2013 fueron invitados a completar un cuestionario con información sobre los miembros domiciliarios; también se les ofreció la posibilidad de que proporcionaran una muestra de saliva para el test de toxina IgG antitosferina. Individuos positivos a la prueba de tosferina y con comienzo de tos hasta 3 meses antes de la enfermedad del niño fueron considerados como probable fuente de infección.

Se invitó a participar a 202 hogares, si bien la respuesta fue de 91; el número medio de miembros en el hogar fue de 4 y en el 35% de los mismos el único niño era el caso de tosferina. En total 220 contactos de 63 familias se incluyeron en el análisis. En 86% de los domicilios (54/63) se encontró al menos un resultado positivo, con 44% (97/220) de todos los contactos siendo positivos. Un 29% (31/108) de contactos no tosedores resultó positivo. Se encontró una fuente de infección probable en el 46% de los casos, representando las madres la fuente más frecuente (38%), seguida de hermanos (31%) y padres (10%); entre los hermanos la edad más frecuente

de los que fueron fuentes de infección fue de 1 a 4 años de edad.

Los autores concluyen que los contactos domiciliarios representan una importante fuente de infección siendo las madres la más frecuente. La vacunación en el embarazo juega un papel fundamental tanto mediante la protección pasiva como activa. No se detectó una fuente en más de la mitad de los casos.

[\[más información\]](#)

[Maternal Tdap vaccination and risk of infant morbidity](#)

De Silva M, Vázquez G, Nordin J, Lipkind H, Klein N, Craig T et al. Vaccine 2017;35:3655-3670

Estudio retrospectivo de cohortes de nacidos de madres norteamericanas pertenecientes a una organización de mantenimiento de la salud, para conocer el significado clínico del aumento (pequeño pero significativo) de declaraciones de corioamnionitis materna tras la recepción de la vacuna Tdap en el embarazo, detectados por el sistema Vaccine Safety Datalink entre 2010 y 2012. El significado clínico lo refirieron a la taquipnea transitoria del recién nacido, sepsis neonatal, neumonía neonatal, síndrome de distress respiratorio y convulsiones asociadas a una primera hospitalización. El análisis incluyó a 197.564 embarazos. Se registró corioamnionitis en un 6.4% de las madres que recibieron vacuna Tdap durante cualquier momento de la gestación y en 5.2% de las que no la recibieron (relación de tasas ajustadas, RTA:

1.23 con IC 95%: 1.17-1.28). Al comparar con mujeres no vacunadas no se observó aumentos significativos del riesgo de taquipnea transitoria (RTA: 1.04 con IC 95%: 0.98-1.11), sepsis neonatal (ATR: 1.06, 0.91-1.23), neumonía neonatal (ATR: 0.94, 0.72-1.22), distress respiratorio (ATR: 0.91, 0.66-1.26) o convulsiones neonatales (ATR: 1.16, 0.87-1.53), en niños de madres vacunadas. Los autores concluyen que a pesar de observar una asociación entre Tdap materna y corioamnionitis, no llegaron a encontrar riesgos clínicos significativos relativos a que esa patología se asocie con patologías neonatales.

[\[más información\]](#)

[A case-control study to assess the effectiveness of pertussis vaccination during pregnancy on newborns, Valencian community, Spain, 1 March 2015 to 29 february 2016](#)

Bellido-Blasco J, Guiral-Rodrigo S, Miguez-Santiyan A, Salazar-Cifré A, Gonzalez Morán F. Euro Surveill.2017;22(22):pii=30545

La Comunidad de Valencia puso en marcha un programa de

vacunación de tosferina en la embarazada en enero de 2015, y al objeto de conocer la efectividad de la medida sobre la enfermedad confirmada en el lactante pequeño, plantea un estudio de casos y controles apareados en el periodo comprendido entre 1 de marzo 2015 y el 29 de febrero de 2016. Los casos se definieron como lactantes de menos de tres meses no vacunados con confirmación por PCR y por cada caso se seleccionaron tres controles apareados por edad, diferencia de edad inferior a quince días, no vacunados y sin padecer tosferina. La efectividad se calculó por la fórmula $1 - \text{Odds ratio}$ (regresión logística condicional múltiple para la asociación entre la vacunación de la gestante y la tosferina del lactante. Se tuvo en cuenta la existencia de otros niños en el domicilio y otras covariantes maternas y medioambientales. Se seleccionaron 22 casos y 66 controles. Las madres de cinco casos (23%) y las de 41 controles (62%) fueron vacunadas durante el embarazo. La efectividad ajustada de la vacunación fue del 90.9% (IC 95%: 56.6-98.1). La única covariante en el modelo final con posible efecto protector fue la lactancia natural (en ausencia de vacunación). Tras exponer las limitaciones de un estudio observacional, los autores concluyen que su estudio proporciona evidencias a favor de la vacunación frente a la tosferina en las gestantes para evitar la enfermedad en los menores de tres meses.

[\[más información\]](#)