

Resurgimiento de la tosferina 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.

[\[más información\]](#)

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.

[\[más información\]](#)