

Brotos de tosferina en 2024, un siglo después del inicio de las vacunas antipertussis

19/04/2024

Bordetella pertussis

Fernando Moraga-Llop

Pediatra. Vocal sénior y portavoz de la Asociación Española de Vacunología. Barcelona.

La tosferina es una enfermedad respiratoria aguda, muy contagiosa, producida por *Bordetella pertussis*, mediada por toxinas, que continúa siendo un problema de salud pública mundial. Otras especies del género *Bordetella* (*B. parapertussis*, *B. bronchiseptica* y *B. holmesii*) y diversos microorganismos, principalmente algunos virus (adenovirus, virus respiratorio sincitial y virus parainfluenza, entre otros), pueden dar lugar a un cuadro clínico similar al de la tosferina, pero más leve y de menor duración, que se denomina síndrome pertusoide o *pertussis-like*.

La tosferina es una enfermedad endémica, con ondas epidémicas cíclicas cada 3-5 años, que ocurre durante todo el año, pero en especial en primavera y principios de verano; hasta ahora, pues la onda epidémica actual en España se inició en otoño de 2023. En solo los tres primeros meses de 2024 (hasta el 17 de marzo) se han notificado 10.027 casos en España, una cifra superior a las anuales desde 1998 (la máxima fue en 2015, con 8260 casos), sobre todo como brotes en las escuelas.

Una de las primeras causas de estos brotes es que la

vacunación, al igual que la enfermedad, no proporciona una inmunidad de larga duración. Se ha observado una pérdida de la inmunidad más rápida (ya a partir de los 3-5 años) con la vacuna acelular, que además es menos efectiva para prevenir la infección y la transmisión, en comparación con la vacuna de célula entera. Como la última dosis de vacuna, según el calendario del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud de 2024, se administra a los 6 años de edad, es lógico que la máxima incidencia sea entre los 10 y 14 años, como se observa en los brotes escolares y familiares. Los datos de Cataluña, donde se han notificado 7230 casos hasta el 27 de marzo, muestran que la mayor incidencia se da en este grupo de edad, que representa el 39,3% de todos los casos.

La historia de las vacunas para la tosferina se inició hace 110 años (1914) y la primera recomendación de una vacuna frente a esta enfermedad fue hace 80 años (1944). Previamente, en 1906, Bordet y Gengou lograron aislar el agente causante de la tosferina, que entonces se designó *Haemophilus pertussis* (después *B. pertussis*, al crearse el género *Bordetella*, a propuesta de Manuel Moreno-López en el VIII Congreso Nacional de Pediatría de 1952, celebrado en Barcelona).

La primera vacuna se autorizó en los Estados Unidos en 1914 y en las décadas siguientes se fabricaron diversos tipos, todas con resultados poco alentadores. En 1931, Leslie y Gardner describieron cuatro fases de degradación *in vitro* de *B. pertussis*, un método importante para la preparación de las vacunas. La fase I correspondía a cepas de aislamiento reciente de enfermos en periodo catarral, que mantienen todo su potencial antigénico, pero la acción inmunógena se va perdiendo a medida que transcurre el tiempo y las cepas se someten a pases sucesivos en diversos medios de cultivo.

Posteriormente, entre 1928 y 1933, Sauer mejoró la actividad de las vacunas al utilizar solo cepas aisladas en fase I, cultivadas en un medio con sangre humana y conteniendo un mayor número de microorganismos en cada dosis vacunal. El

primer estudio controlado que demostró la eficacia de la vacuna lo llevó a cabo Madsen durante una epidemia de tosferina en las islas Feroe, en 1933, y se publicó en *JAMA*.

En la década de 1930, Pearl Kendrick, bacterióloga, y Grace Eldering, especialista en salud pública y bacteriología, con la colaboración de la química Loney Gordon, técnica de laboratorio que trabajaba con Kendrick en el Departamento de Salud de Michigan, comenzaron a investigar una vacuna contra la tosferina, ya que las obtenidas hasta entonces no habían resultado eficaces. Las dos primeras investigadoras estaban muy motivadas por haber padecido esa enfermedad en los primeros años de su vida. Después de realizar con éxito un ensayo clínico controlado, a gran escala, con más de 5800 niños, con la primera vacuna de la tosferina, esta se empezó a distribuir por los Estados Unidos (1940). Margaret Pittman, bacterióloga, desarrolló en 1943 un método para comprobar la seguridad y la eficacia de la vacuna, que se convirtió en la base de los requisitos internacionales de potencia exigida a esta vacuna.

En 1944, la American Academy of Pediatrics aprobó la vacuna para uso sistemático, y con ello la incidencia de la tosferina y las tasas de mortalidad del país se redujeron drásticamente. En una segunda fase, la vacuna se combinó con la de la difteria y el tétanos: la vacuna DTP o triple bacteriana (1948).

La vacunación contra la tosferina se inició en España en 1965 con campañas de vacunación, 2 años después de las de la poliomielitis, y desde 1975 forma parte de los calendarios de vacunaciones sistemáticas, primero con la vacuna de célula entera o completa (DTPe o DTPc, que contiene *B. pertussis* inactivada). La sustitución por la vacuna acelular (DTPa, con dos a cinco componentes antigénicos de la bacteria), que es menos reactógena, pero también menos inmunógena y efectiva que la de célula entera, se hizo en el calendario de la Asociación Española de Pediatría de 1995 y en el del Consejo

Interterritorial del Sistema Nacional de Salud de 2005, si bien 3 años antes ya se había sustituido en algunas comunidades autónomas. Otra modificación importante fue que la primovacunación con tres dosis (a los 2, 4 y 6 meses) pasó a ser con dos dosis (2 y 4 meses) a partir del calendario de 2017.

Ochenta años después de la introducción de la vacuna de la tosferina de célula entera, que constituyó un gran éxito en la reducción de la morbimortalidad asociada a la enfermedad en todo el mundo, *B. pertussis* continúa siendo un problema importante de salud pública. Las vacunas actuales no impiden la infección al no actuar sobre la colonización nasofaríngea, y una persona vacunada se puede infectar, ser portadora asintomática y transmitir la infección. Por esto, son necesarias nuevas vacunas para las dosis de recuerdo del adolescente y el adulto, que sean monovalentes (las actuales forman parte de vacunas combinadas: hexavalentes en el lactante y tri- o tetravalentes en el niño mayor) y que proporcionen una inmunidad esterilizante que evite la infección. Entre las vacunas en investigación, la de desarrollo más avanzado y que además, por su mecanismo de acción, puede controlar más la infección, reducir la transmisión y disminuir los ciclos epidémicos, es la BPZE1. Esta vacuna, que se administra por vía intranasal y que contiene una cepa viva atenuada de *B. pertussis* modificada por mecanismos genéticos, al eliminarse o inactivarse la toxina pertúsica, la toxina dermonecrótica y la citotoxina traqueal, ha mostrado buenos resultados en un ensayo clínico de fase IIb.

De momento, mientras no estén disponibles nuevas vacunas, en primer lugar hay que mejorar las coberturas de vacunación, sobre todo la de la dosis de los 6 años, que es inferior al 80% en varias comunidades autónomas, y además hay que considerar nuevas estrategias de vacunación. Administrar una dosis de recuerdo al comienzo de la preadolescencia, a los

10-11 años, cuando han transcurrido 4-5 años desde la última dosis, minimizaría la aparición de brotes escolares y familiares. La finalidad de este recuerdo es la protección individual del adolescente y, sobre todo, disminuir la carga sanitaria y para la salud pública que representa la aparición de estos brotes. Esto, aun sabiendo que la circulación de *B. pertussis* continuará y la enfermedad se desplazará al adulto joven y al mayor, cuya revacunación es otro tema que se debería considerar.

Ha pasado más de un siglo y la vacunación contra la tosferina ha proporcionado dos grandes beneficios: 1) la disminución de la morbimortalidad mundial gracias a la primera vacuna, la de célula entera, que se continúa utilizando en muchos países, y 2) la disminución del síndrome de la tosferina maligna (forma clínica grave e incluso letal en los tres primeros meses de la vida) gracias a la vacunación de la embarazada, implantada hace una década, aunque lamentablemente solo en algunos países.

No obstante, incluso con estos éxitos, la tosferina presenta un «escape inmunitario», *B. pertussis* continúa circulando y causando infecciones, y aunque la enfermedad es más leve en las personas vacunadas, siguen produciéndose grandes brotes epidémicos cíclicos cada 3-5 años.

La tosferina es la enfermedad inmunoprevenible clásica más frecuente a pesar de la vacunación. Lograr su erradicación debe ser un objetivo en el segundo siglo de vacunación antipertussis.