

Epidemiología

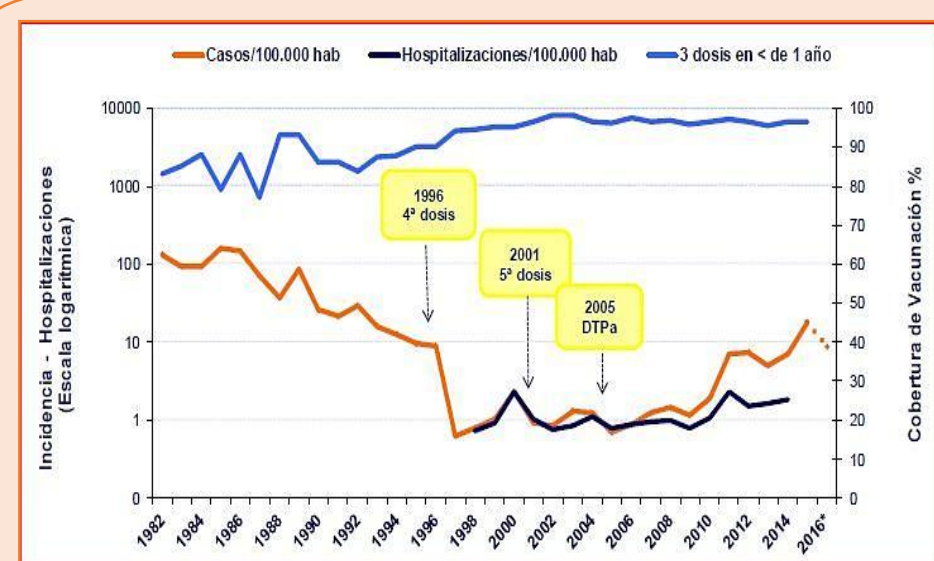


Figura 1. Tos ferina. Incidencia y hospitalizaciones/100.000 habitantes⁽²⁾.

En España, como en otros países con políticas de vacunación similares (UE, EEUU, Canadá o Australia), la tos ferina ha resurgido en los últimos años con un **aumento progresivo de la incidencia, hospitalización y mortalidad**. Entre las posibles causas que se señalan, destacan: la mejora en el acceso a las técnicas de diagnóstico rápido, la evanescencia del efecto protector de la vacuna y la menor efectividad de las vacunas acelulares (Pa)⁽²⁾.

Sistema BvgAS

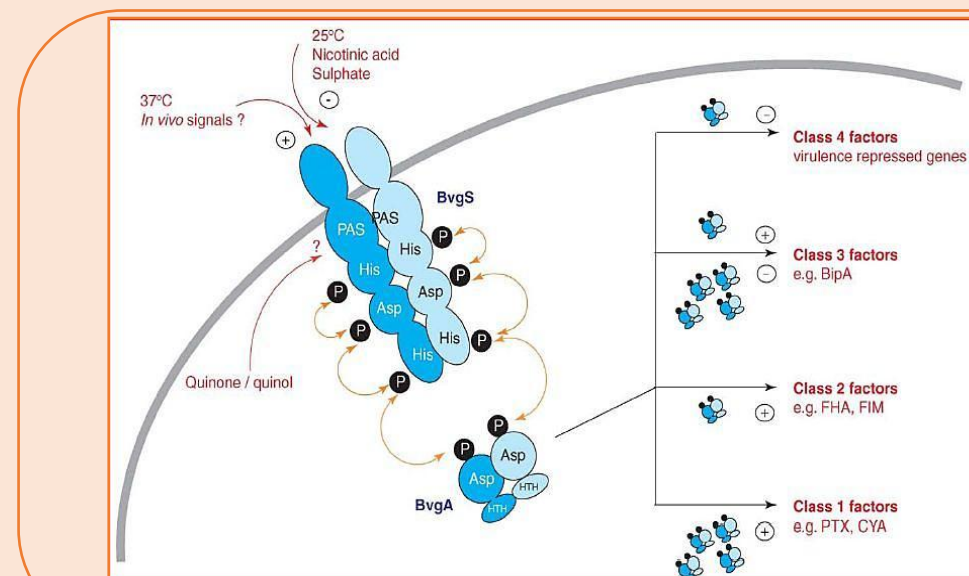


Figura 2. Representación del control ejercido por el sistema BvgAS⁽³⁾.

La persistencia de *B. pertussis* es inesperada puesto que se trata de una bacteria **altamente clonal** y carece de la diversidad genética característica de otros patógenos. Para detectar y transducir señales procedentes del medio externo, emplea sistemas de regulación de dos componentes, destacando el **sistema BvgAS**. No todos los factores de virulencia se encuentran regulados por este locus, sino que existen factores regulados independientemente del sistema BvgAS y otros de expresión constitutiva⁽³⁾.

Introducción y antecedentes

Bordetella pertussis, agente etiológico de la tos ferina o tos convulsiva, es un **cocobacilo gramnegativo** perteneciente a la clase de las β -proteobacterias de la familia *Alcaligenaceae*, género *Bordetella*. Se trata de una bacteria aerobia estricta, de metabolismo oxidativo, inmóvil, encapsulada, sin flagelos, no formadora de esporas y de crecimiento lento en medio de cultivo. *B. pertussis* se adhiere a las células ciliadas del epitelio nasofaríngeo y del árbol traqueo-bronquial mediante moléculas de adhesión, como la hemaglutinina filamentosa (HFA), fimbrias (FIM), pertactina (PRN), y otras proteínas de superficie, que junto con la citotoxina traqueal (CTT), la toxina pertussis (TP), dermonecrótica (TDN) y adenilato ciclasa (TAC), constituyen parte de los determinantes de patogenicidad de la bacteria.

La tos ferina se trata de una enfermedad altamente contagiosa, cuya transmisión se produce a partir del contacto con **secreciones respiratorias aerosolizadas** de una persona infectada. La **tos** es el síntoma guía que permite el diagnóstico y, en ausencia de la tos típica, el diagnóstico es difícil y se realiza generalmente de forma tardía, a menos que se sospeche la enfermedad por contagio a partir de un caso conocido. La infección presenta tres fases: la fase catarral, paroxística y de convalecencia. La **PCR** y el **cultivo** de secreción nasofaríngea, aspirado bronquial o lavado broncoalveolar, en medio específico como el Regan-Lowe o Bordet Gengou, son útiles las primeras tres o cuatro semanas. En cuadros de evolución más prolongada el diagnóstico debe hacerse por serología.

El tratamiento sintomático tiene la finalidad de disminuir la intensidad y frecuencia de la tos, así como proporcionar una oxigenación, hidratación y alimentación adecuada, especialmente en recién nacidos y lactantes pequeños con cuadros severos que pueden requerir incluso ventilación asistida. El tratamiento etiológico tiene la finalidad de erradicar la infección y así interrumpir la transmisión. Los **macrólidos** (eritromicina, claritromicina, azitromicina) son los antibióticos de primera elección. La alternativa en pacientes que no toleran los macrólidos es el cotrimoxazol. A pesar de que la quimioprofilaxis es controversial, se recomienda su empleo con la finalidad de evitar formas severas de la enfermedad en individuos con riesgo elevado grave. En este caso, los antibióticos utilizados y las dosis son las mismas que las empleadas para el tratamiento etiológico⁽¹⁾.

TP y TAC

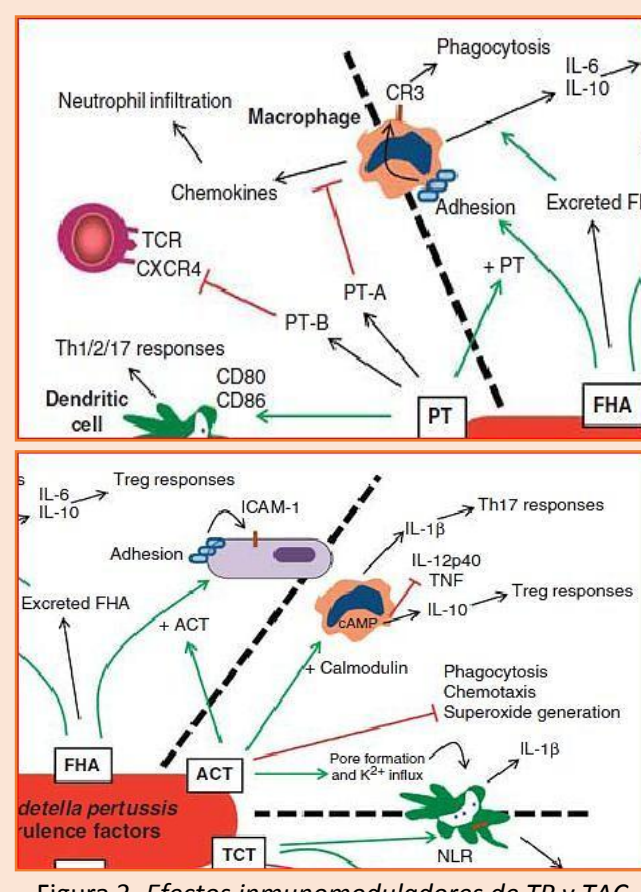


Figura 3. Efectos inmunomoduladores de TP y TAC de *B. pertussis*⁽⁴⁾.

La TP y la TAC son dos de las principales toxinas de *B. pertussis*. La TP es sintetizada y secretada exclusivamente por *B. pertussis* y posee la **estructura clásica tipo A-B** de las exotoxinas bacterianas. La TAC es una proteína bifuncional con actividad **adenilato ciclasa y hemolisina**. Ambas son proteínas de **expresión tardía**, por lo que se encuentran presentes en la fase virulenta (Bvg⁺)⁽⁴⁾.

Vacunación

VACUNACIÓN	EDAD											
	0 meses	2 meses	4 meses	11 meses	12 meses	15 meses	3-4 años	6 años	12 años	14 años		
Pneumocócica	VPI	VPI	VPI					VPI ¹⁰				
Difteria-Tosferina-Pertussis	DTPa	DTPa	DTPa					DTPa ¹⁰				
Hepatitis B	HB	HB	HB									
Sarampión-Parotiditis-Measles				TV								
Hepatitis A												
Enfermedad meningocócica C												
Vacunas												
Tosferina-Pertussis												
Enfermedad meningocócica												

Figura 4. Calendario común de vacunación infantil 2017⁽⁵⁾.

En la actualidad, en España, se ha sustituido el esquema 3+1 por el **2+1**, utilizando vacunas que contienen los antígenos **DTPa/VPI/Hib/HB** a los **2, 4 y 11** meses de edad. Así pues, al suprimir la dosis de los 6 meses, se adopta un esquema de dos dosis de primovacuna más una de recuerdo, que se adelanta desde los 18 a los 11 meses de edad. Se administrará la vacuna DTPa junto con una dosis de VPI a los niños vacunados con pauta 2+1 cuando alcancen la edad de 6 años⁽⁵⁾.

Objetivos

El objetivo del trabajo se basa en realizar un estudio acerca de:

- La capacidad de *B. pertussis* para prevalecer en el interior de macrófagos, profundizando en la implicación de dos de los principales factores de virulencia de la bacteria, como son la toxina pertussis (TP) y adenilato ciclasa (TAC).
- La implicación de dicho desarrollo intracelular en la necesidad de elaborar nuevas vacunas, mediante el estudio de la respuesta inmune inducida por la infección natural y los distintos tipos de vacuna.

Materiales y métodos

El presente trabajo consiste en una revisión de carácter bibliográfico, en cuya elaboración se ha empleado fundamentalmente la base de datos PubMed, donde se han efectuado búsquedas introduciendo palabras clave como *'immunity against B. pertussis'*, *'whooping cough'*, *'intracellular trafficking of B. pertussis'*, *'virulence factors of B. pertussis'*, *'acellular pertussis vaccine'* o *'mucosal vaccination against B. pertussis'*, y limitándose únicamente a revisiones publicadas entre los años 2000-2017. A su vez, se ha recurrido al empleo de libros especializados en Microbiología Clínica.

Resultados y discusión

Los macrófagos como nicho intracelular de *Bordetella pertussis*

Recientemente, se han realizado estudios que han demostrado la capacidad de *B. pertussis* para sobrevivir a nivel intracelular en neutrófilos y macrófagos. Dada la corta vida media de los neutrófilos, los **macrófagos** se han postulado como un posible **nicho intracelular bacteriano**. Los mecanismos desarrollados por los patógenos intracelulares se basan en ejercer cambios a nivel transcripcional en las células infectadas, dificultando así su eliminación. En los últimos años, se han realizado estudios mediante **qRT-PCR** acerca de la respuesta transcripcional de aquellos genes implicados en mecanismos bactericidas y respuesta inflamatoria⁽⁶⁾.

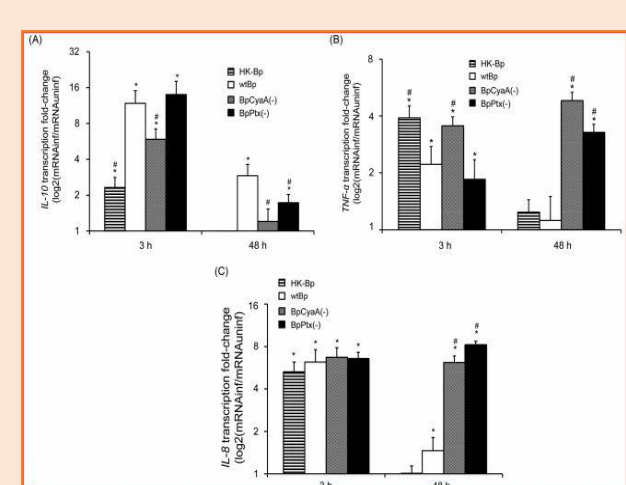


Figura 5. Disminución de la respuesta inflamatoria de células THP-1 infectadas por *B. pertussis*⁽⁶⁾.

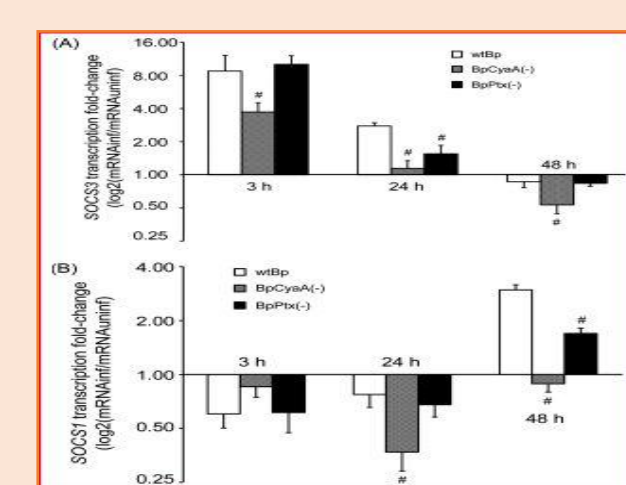


Figura 6. Disminución de la expresión de genes que codifican SOCS en células THP-1 infectadas por *B. pertussis*⁽⁶⁾.

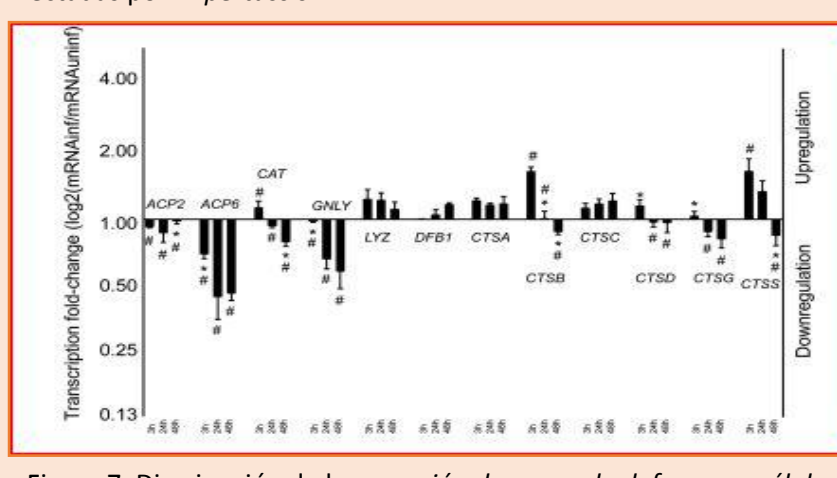


Figura 7. Disminución de la expresión de genes de defensa en células THP-1 infectadas por *B. pertussis*⁽⁶⁾.

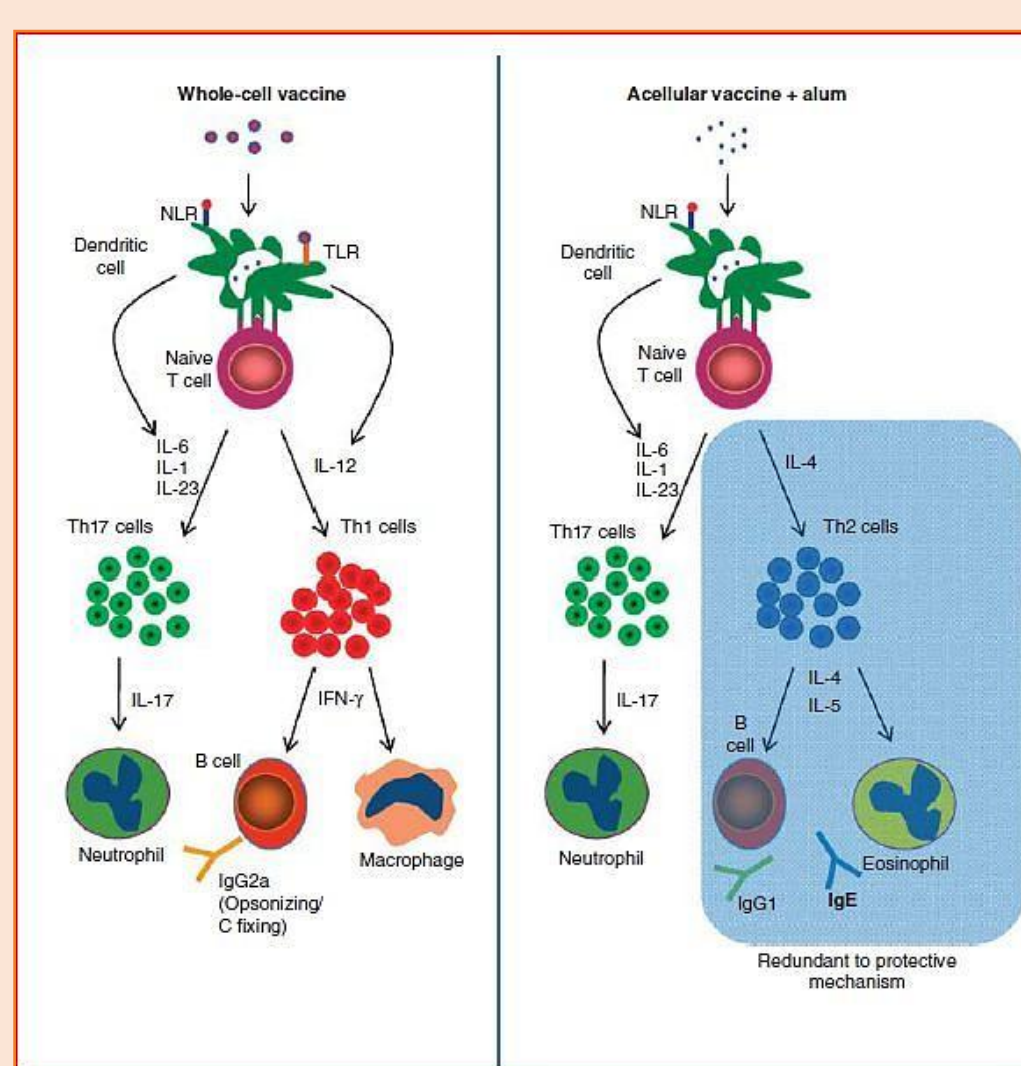


Figura 8. Mecanismos de inmunidad inducidos por las vacunas Pw y Pa⁽⁴⁾.

El estudio de la respuesta de células T en infantes inmunizados con vacunas celulares y acelulares sugiere que inducen **distintas subpoblaciones de células T CD4+**. Dada la evidencia del desarrollo intracelular de *B. pertussis*, la **respuesta inmune celular** se ha postulado como el componente indispensable para la completa erradicación de la infección primaria, lo que explicaría la menor protección conferida por las vacunas acelulares, inductoras de respuesta principalmente humoral⁽⁴⁾.

Toxina pertussis

PT atenuada (iPT) mediante sustitución en S1 de la Arg9 por una Lys y el Glu129 por una Gly

Toxina dermonecrótica

Deleción del gen que codifica la TDN

Citotoxina traqueal

CTT atenuada por la sobreexpresión transgénica del transportador proteico AmpG de *Escherichia coli*

En ensayos clínicos de fase 1b

Búsqueda de perfil de respuesta de tipo Th1/Th17

Otras vacunas en estudio

OMVsBpPagL

Vacuna atenuada BPZE1

- Administración intranasal
- Eficaz
- Segura
- Inmunogenicidad duradera
- Genéticamente estable
- Perfil de respuesta de tipo Th1/Th17
- Posible vector de Ag heterólogos⁽⁷⁾

Vacunas de administración junto con adyuvantes alternativos al aluminio, potenciadores de la respuesta Th1:

- CpG ODN
- Agonistas del receptor TLR2

Conclusiones

- La tos ferina no se encuentra bajo control en países desarrollados, a pesar de la alta tasa de vacunación.
- Las dos principales toxinas, TP y TAC, contribuyen al refugio intracelular de *Bordetella pertussis* en macrófagos, ejerciendo cambios a nivel transcripcional en las células infectadas y dificultando así su eliminación. Esto explicaría el fracaso de las vacunas acelulares, inductoras de respuesta principalmente humoral.
- Como consecuencia, es preciso el desarrollo de vacunas que estimulen un perfil de respuesta Th1/Th17, confieran inmunidad a más largo plazo y se adapten a la fisiología del neonato, como es el caso de la vacuna BPZE1, actualmente en estudio clínico de fase 1b.
- En vistas al desarrollo de nuevas vacunas, la implantación de estrategias de vacunación de mayor eficacia, como la vacunación en mujeres gestantes, podrían ser claves en la contención de la reemergencia de la enfermedad.

Bibliografía

- Arbolave DLVE. Actualización en tos ferina. *Pediatr Integral* 2014; 17 (2): 101-107.
- Situación de la Tos ferina en España, 2005-2016. Centro Nacional de Epidemiología – ISCIII (Ministerio de Economía, Industria y Competitividad).
- Beier D, Gross R. Regulation of bacterial virulence by two-component systems. *Current opinion in Microbiology* 2006; 9: 143-152.
- Higgs R, et al. Immunity to the respiratory pathogen *Bordetella pertussis*. *Mucosal Immunology* 2012; 5: 485-500.
- Cambio del calendario común de vacunación infantil: razones para la implantación de un esquema 2+1. Información para profesionales sanitarios. Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones 2016. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud - Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- Valdez HA, et al. *Bordetella pertussis* modulates human macrophage defense gene expression. *Pathog Dis* 2016; 74(6).
- Skerry Ciaran M, Bernard P. Mahon. A Live, Attenuated *Bordetella Pertussis* Vaccine Provides Long-Term Protection against Virulent Challenge in a Murine Model. *Clinical and Vaccine Immunology* 2011; 187-193.