

Patricia Vidal Vázquez*,
 Jesús Reyna Figueroa*,
 Vesta Richardson López Collada*,
 César Misael Gómez Altamirano*,
 Eliazer Sánchez Hidalgo*,
 Joselito Hernández Pichardo*.

Bordetella pertussis infection in infants. Prospects through maternal vaccination with DTPa vaccine

Infeción por *Bordetella pertussis* en lactantes. Perspectiva de la prevención por medio de inmunización materna con DPT acelular

Fecha de aceptación: noviembre 2009

Resumen

Las cifras de la enfermedad causada por *Bordetella pertussis* son aún significativas, y el grupo con mayor tasa de complicaciones y mortalidad es el de los menores de un año de edad.

Existe suficiente evidencia indirecta de que los anticuerpos maternos protegen a los recién nacidos de la muerte relacionada con la infección por *B. pertussis*. La vacunación con *pertussis* en algunos estudios ha demostrado, por medio de cordocentesis, un incremento en niveles fetales de IgG durante el segundo y tercer trimestres del embarazo. La DTPa es una vacuna de reciente autorización durante la gestación, pero los datos existentes sugieren que los anticuerpos maternos elevados interfieren con la respuesta inmune del lactante cuando se utiliza la vacuna celular; aparentemente no existe supresión con el uso de antígeno acelular. Pueden ser necesarios algunos estudios que aclaren este punto.

Palabras clave: *pertussis, inmunización, embarazo, DPT acelular*

Abstract

The incidence of complications by *pertussis* diseases has steadily increases in the last times. This is especially true for infants minors of a year of age.

There is substantial indirect evidence that maternal antibodies protect neonates from pertussis-related death. The immunization with pertussis in some studies has demonstrated by means of cordocentesis the increase in fetal levels of IgG during the second and third trimesters of the pregnancy. DTPa is a recently authorized vaccine in the pregnancy, but limited data suggesting that high maternal pertussis antibodies interfere with immune responses in infants given whole cell pertussis vaccines. Apparently, no suppression has been shown for acellular pertussis antigens. Some studies that clarify this topic might be necessities.

Keywords: *pertussis, immunization, pregnancy, DPT acellular*

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en sus lineamientos de integración de estrategias sanitarias de las naciones, promueve el diseño de esquemas de inmunizaciones epidemiológicamente relevantes, inmunológicamente eficaces, operacionalmente factibles y socialmente aceptables para cada país.¹

En México, la vacunación masiva tiene una historia que inició en 1973, cuando se creó el Programa Nacional de

Inmunizaciones, el cual estableció la aplicación obligatoria de cuatro vacunas: antipoliomielítica, difteria-tosferina-tétanos (DPT), antituberculosa (BCG) y antisarampión, además del toxoide tetánico (Tt). En 1991 se fundó el Programa de Vacunación Universal, de los más completos en América Latina. Las modificaciones posteriores respondieron a las necesidades nacionales.^{2,3}

Hace poco, la Secretaría de Salud de Nuevo León,

*Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CeNSIA), Secretaría de Salud.

Correspondencia:

Dra. Patricia Vidal Vázquez

CeNSIA, Francisco de P. Miranda 177, primer piso, colonia Merced Gómez, delegación Álvaro Obregón, México, D.F. Teléfono: 56-80-23-47

E-mail: patyviv@gmail.com

México, lanzó una alerta epidemiológica por un brote de tosferina en esa entidad, al registrarse 49 casos (21 confirmados) hasta marzo de 2009, con dos muertes neonatales a consecuencia de la enfermedad. El padecimiento se extendió a otros lugares del norte del país, como Monterrey y Tamaulipas, lo que obligó a la Secretaría de Salud a emitir una alerta nacional, pues se notificó la muerte de al menos siete niños. La principal estrategia de control se orientó a revacunar a las personas de entre 15 y 20 años de edad.^{4,5}

Brotos como el descrito, y algunos ya documentados, obligan a replantear estrategias en busca de mejores alternativas, como la vacunación materna con DPT acelular en el último trimestre del embarazo.⁵

Epidemiología de la infección por *pertussis*

Aunque la difteria se consideró durante muchos años una enfermedad obligada de la infancia con tasas de ataque en la comunidad de 80 a 100% en la época prevacunal, en población vacunada la tasa de ataque es aún significativa: de 50 a 80%. La tasa de ataque medida es de ~40%, con variaciones significativas según la edad de los expuestos: de 80 a 90% en menores de 1 año y de 14% en adultos mayores de 40 años. De estos casos secundarios, 60% se presenta durante los 15 días previos al inicio de los síntomas en el caso índice, cuando tal vez la quimioprofilaxis no sea funcional.^{6,8}

En relación con los datos reportados de México, en 1990, Navarrete⁹ y colaboradores describieron un brote de tosferina en 85 pacientes en Veracruz, a finales de 1987, con duración de 13 semanas y el pico más alto en enero de 1988. La tasa de ataque en niños de 7 a 11 meses de

edad fue de 85%. En Jalisco¹⁰ se estudiaron 103 casos de síndrome pseudo-*pertussis*, de los cuales 16.5% se diagnosticaron como tosferina; 60% de éstos se confirmó por laboratorio y el resto por asociación epidemiológica. El grupo de edad más afectado fue el de 3 a 11 meses; 71% de los pacientes requirió hospitalización, la tasa de fatalidad fue de 11.7% y se identificó contacto domiciliario en 85% de los casos.

En fechas más recientes, Tomé Sandoval¹¹ y colaboradores estudiaron la seroprevalencia de *B. pertussis* aislado entre estudiantes de 12 a 15 años de edad y sus contactos, en 14 escuelas secundarias en la Ciudad de México de septiembre de 2002 a marzo de 2003. Durante este periodo se confirmó infección por *B. pertussis* en 32.8% de los 61 estudiantes con tos persistente por más de dos semanas; entre los 152 contactos escolares, 10.6% fue positivo por técnica de PCR y ocho tuvieron tos prolongada.

En todo el mundo se estima que ocurren más o menos de 20 a 40 millones de casos de tosferina, de los cuales mueren de 200 000 a 400 000 niños. Cerca de 90% de estas muertes ocurre en países en vías de desarrollo.

Las razones del resurgimiento de la tosferina y sus cambios de epidemiología son numerosas. Por ejemplo, la disminución de la inmunidad con el paso del tiempo es uno de los factores más importantes del aumento de la incidencia de la enfermedad entre adolescentes y adultos identificados como fuente de infección para niños no vacunados o con esquema de inmunización incompleto.¹² En la cuadro 1 se comparan estrategias de vacunación con sus respectivos porcentajes de reducción de la enfermedad.

Cuadro 1
Comparación de disminución de casos de *pertussis* de acuerdo con la simulación por computadora de seis estrategias de vacunación

Estrategia de inmunización	Porcentaje a que se reducen los casos habituales	Porcentaje a que se reduce la enfermedad moderada	Porcentaje a que se reducen los casos asintomáticos	Número necesario por vacunar ^a
No inmunización	83%	68%	95%	N/D ^c
Lactantes	65%	44%	28%	N/D ^c
Adolescentes	13%	20%	22%	853
Adolescentes y adultos	30%	45%	45%	2325
Estrategia "capullo" ^b	9%	12%	12%	444
Adolescentes y estrategia "capullo"	23%	31%	33%	605
Adolescentes, adultos y estrategia "capullo"	36%	50%	50%	1340

Modificado de van Rie A *et al.* "Adolescent and adult *pertussis* vaccination: Computer simulations of five new strategies". *Vaccine* 2004; 3154-3165.

^a Para prevenir un caso (0 a 3 meses de edad).

^b Vacunación de los miembros del hogar para protección del recién nacido.

^c No disponible.

Consecuencias de la infección por *Bordetella pertussis* en etapa perinatal y en el lactante

Aunque los resultados clínicos y las complicaciones en una mujer que adquiera tosferina en el embarazo son similares a las de la mujer no embarazada, se establece que, sobre todo en el tercer trimestre, puede enfermar de gravedad, y de manera convencional se reconocen tres periodos característicos:^{13,14}

1. Catarral
2. Paroxístico
3. De convalecencia

Por otra parte, la madre puede constituir una fuente significativa de infección para el neonato y los menores de 12 meses, quienes se consideran el grupo más vulnerable con alto riesgo para cursar con una enfermedad grave y complicada: aproximadamente 20% de los hospitalizados por enfermedad grave corresponde a niños, de los cuales, 90% es menor de un año.

Muchas muertes por *B. pertussis* se presentan en menores de 2 meses de edad, y se caracterizan por un incremento en la tasa de neumonía primaria y secundaria, más coinfección bacteriana o viral. La hipertensión pulmonar es un hallazgo común entre neonatos con tosferina.¹⁵⁻¹⁷

Vacunación materna como estrategia de prevención infecciosa infantil

No son nuevas las vacunas en el embarazo para prevenir enfermedad en el producto, y en la actualidad, la mayoría de los gineco-obstetras están de acuerdo en inmunizar por rutina a la mujer embarazada. Algunos estudios establecen que 78.7% maneja y administra al menos una vacuna a estas pacientes; en orden de frecuencia, la vacunación contra difteria/tétanos (Dt) representa 98% de las embarazadas; contra la influenza, 89.8%; contra hepatitis B, 64.0%; y contra tétanos, difteria y pertussis, 58.6%. Estas vacunas son las más comunes por considerarse de administración "segura" durante el embarazo. En cambio, las vacunas contra rubeola, sarampión, parotiditis y varicela se consideran riesgosas.¹³⁻¹⁷

La piedra angular para el éxito de la protección infantil mediante la inmunización materna es la transferencia placentaria eficiente de anticuerpos, ejemplo de lo cual es la estrategia para prevenir la transmisión del tétanos neonatal al administrar el biológico durante el embarazo. La vacunación materna ofrece la posibilidad de proteger a estos lactantes desde el nacimiento al proporcionarles inmunidad inducida por vacunación activa, la cual ha mostrado ser eficaz y segura para tétanos durante largos periodos de observación.^{18,19}

Los estudios con vacunas de células completas de *B. pertussis* no han mostrado efectos adversos graves en madres ni en niños, mientras que los títulos de inmunoglobulina tipo G que el neonato recibe, dependen de la vacunación materna, del antecedente de enfermedad infecciosa en la madre y de su habilidad para generar IgG. Estos anticuerpos se adquieren de manera natural y se transportan a través de la placenta; sus niveles varían, y no se miden de manera rutinaria en la sangre del cordón umbilical al nacimiento, por lo que es imposible determinar el tiempo que el niño estará protegido.²⁰⁻²¹

Lo que sí se sabe es que existe mínima transferencia de anticuerpos en el primer trimestre, un incremento leve en el segundo y uno significativo en el tercer trimestre, en especial después de la semana 34, cuando el nivel en suero del cordón umbilical excede el nivel del suero materno.²⁰

La posibilidad de proteger a lactantes contra *B. pertussis* por inmunización materna durante el tercer trimestre del embarazo, se investiga desde 1930, y se han encontrado concentraciones variables de anticuerpos: de 50% a títulos similares a los encontrados en las madres, pero con niveles casi tres veces mayores que los encontrados en recién nacidos cuyas madres no han sido inmunizadas. Por desgracia, los estudios de eficacia de la inmunización materna en la protección infantil no han definido si los títulos encontrados son realmente protectores, ni se ha especificado con claridad la correlación de los títulos con la protección existente.¹⁸⁻²¹

La notificación de pertusis en la era prevacunal, evidenció indirectamente que los anticuerpos maternos proveen una protección breve contra la enfermedad grave, pues se demostró que los rangos de infección en el recién nacido representaron una tercera parte de los presentados en el segundo y tercer meses de vida.

En algunos estudios se comprobó, por medio de cordocentesis, que con la inmunización con *B. pertussis* se da un incremento en niveles fetales de IgG durante el segundo y tercer trimestres del embarazo; se reveló el incremento de la concentración fetal de IgG de 1.4 g/d (+/- 0.7), entre las semanas 17 a 22 de gestación (10% de la concentración materna), a 5.6 g/L (+/- 1.1) entre las semanas 28 a 32 (50% de concentración materna), así como una tasa de incremento de la concentración de IgG fetal, entre las semanas 29 y 41 de gestación, del doble que la observada entre las semanas 17 y 28. Asimismo, la IgG fetal por lo general excedió los niveles maternos al término del embarazo.²²

Uso y seguridad de la vacuna DPTa en el embarazo

El *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) concluyó hace poco que el embarazo no es una contraindicación para inmunizar con TDaP o Td, y deja su uso a consideración del médico. Otros estudios evalúan la vacuna contra *pertussis* en mujeres embarazadas como estrategia de prevención de la infección neonatal o posterior; así, en la búsqueda de una nueva opción para estas infecciones, se plantea la posibilidad de su uso, pues existe incertidumbre sobre los posibles efectos de la inmunización materna en la inmunogenicidad y eficacia del esquema primario, y en los refuerzos en lactantes y niños. Los datos sugieren que los niveles de anticuerpos maternos interfieren con la respuesta inmune del lactante ante la aplicación de otras vacunas. No se ha encontrado dicha supresión como respuesta al antígeno de *pertussis* acelular. Por tanto, es necesario un estudio que aclare esto.¹⁴⁻²²

El concepto de la inmunización materna contra enfermedades prevenibles por vacuna en la embarazada y su recién nacido, durante los primeros tres a seis meses de edad, es simple y seguro. La inmunización neonatal es poco exitosa debido a la inmadurez del sistema inmune del neonato. Aparentemente, la inmunización materna apropiada y la transferencia pasiva de anticuerpos al feto protegen al neonato y pueden considerarse eficaces.²³

Conclusiones

La reingeniería de estrategias preventivas, hasta el momento estipuladas en materia de salud a nivel internacional, aunque modificó las tasas en la población en general de infección por *Bordetella pertussis*, el impacto real en menores de un año aún no es satisfactorio. Al ser las mujeres embarazadas, los recién nacidos y los lactantes, los grupos de mayor riesgo de complicaciones, la necesidad de evaluar nuevas estrategias es más que evidente. Aclarar el punto de desacuerdo y definir si la inmunización materna interfiere con la respuesta inmunológica a otras vacunas posteriores es la acción medular que debe identificarse en breve.

Bibliografía

1. WHO. "Challenges in global immunization and the global immunization vision and strategy 2006-2015". *Wkly Epidemiol Rec* 2006; 81: 190.
2. Hurtado OC, Matías JNA. "Historia de la vacunación en México". *Vac Hoy Rev Mex Puer Pediatr* 2005; 13: 47-52.
3. Ulloa GR, Ávila AML. "Pertussis in Latin America: Current situation and future vaccination challenges". *Expert Rev Vaccines* 2008; 7: 1569-1580.
4. "Tosferina brote: Alerta epidemiológica", en: <http://elbiruniblogspotcom.blogspot.com/2009/03/tosferina-en-nuevo-leon-mexico.html>. 30 de marzo de 2009.
5. UM Médico. "Alertan en Sonora sobre brote de tosferina en estados fronterizos", en <http://www.ansa.it/ansalatina/notizie/notiziari/mexico/20090330210134851997.html>. 30 de marzo de 2009.
6. Akinsanya-Beysolow I, Wolfe CS. "Update: Vaccines for women, adolescence through adulthood". *J Womens Health* 2009; 18: 1101-1108.
7. Dylag AM, Shah SI. "Administration of tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine to parents of high-risk infants in the neonatal intensive care unit". *Pediatrics* 2008; 122: e550-e555.
8. Schellekens J, Heinz C, Gardner P. "Pertussis sources of infection and routes of transmission in the vaccination era". *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S19-S24.
9. Navarrete NS, González RM, Ruiz MC, Casasola FJ. "Estudio epidemiológico de un brote de tosferina en Rincón Grande, Veracruz". *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* 1990; 47(5): 304-312.
10. Capuchino MY, Salazar ML, Cárdenas RC. "Perfil clínico epidemiológico de la tosferina en Jalisco en el periodo comprendido entre enero del año 2004 a septiembre del 2005", en http://docs.google.com/gview?a=v&q=cache:glBjmdlfrFkJ:www.pediatriajal.org.mx/downloads/tosfe_jalisco.pdf+brote+de+tosferina+en+jalisco&hl=es&gl=mx. 24 marzo de 2009.
11. Tomé SP, Torres ALP, Romero QG, Guiscafré GH. "Bordetella pertussis in adolescents students in Mexico City". *Rev Saúde Pública* 2008; 42(4): 679-683.
12. MMWR. "Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP". *PubMed* 2006; 55(17): 1-44.
13. McIntyre P, Wood N. "Pertussis in early infancy: Disease burden and preventive strategies". *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 215-223.
14. Gerbie MV, Tan TQ. "Pertussis disease in new mothers: Effect on young infants and strategies for prevention". *Obstet Gynecol* 2009; 113(2, pt. 1): 399-401.
15. Gall S. "Vaccines for pertussis and influenza: Recommendations for use in pregnancy". *Clinic Obstetric and Gynec* 2008; 51(3): 486-497.
16. Singh M. "Whooping cough". *Chest* 2006; 130: 1547-1550.
17. Healy CM, Baker CJ. "Prospects for prevention of childhood infections by maternal immunization". *Current Opinion in Infectious Diseases* 2006; 19: 271-276.
18. Pizzica A, Dunlop AL, Coonrod DV, Jack BW, Boggess KA, Long R, Conry JA, Cox SN, Cefalo R, Hunter KD. "The clinical content of preconception care: Immunizations as part of preconception care". *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: S290-S295.
19. De Voer RM, van der Klis FR, Nooitgedagt JE, Versteegh FG, van Huisseling JC, van Rooijen DM, Sanders EA, Berbers GA. "Seroprevalence and placental transportation of maternal antibodies specific for *Neisseria meningitidis* serogroup C, *Haemophilus influenzae* type B, diphtheria, tetanus, and pertussis". *Clin Infect Dis* 2009; 49: 58-64.
20. Plans P, Jansá J, Doshi N, Harrison TG, Plasencia A. "Prevalence of pertussis antibodies in umbilical cord blood samples in Catalonia, Spain". *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 1023-1025.
21. Saffar MJ, Khalilian AR, Ajami A, Saffar H, Qaheri A. "Seroimmunity to diphtheria and tetanus among mother-infant pairs: The role of maternal immunity on infant immune response to diphtheria-tetanus vaccination". *Swiss Med Wkly* 2008; 138: 256-260.
22. Power ML, Leddy MA, Anderson BL, Gall SA, Gonik B, Schulkin J. "Obstetrician-gynecologists' practices and perceived knowledge regarding immunization". *Am J Prev Med* 2009; 37: 231-234.
23. Gall SA. "Maternal immunization to protect the mother and neonate". *Expert Rev Vaccines* 2005; 4: 813-818.