



EDITORIAL

Reemergencia de la tosferina: estrategias y retos en su control en España



Reemergence of pertussis: Strategies and challenges in its control in Spain

Fernando Moraga-Llop^{a,b,*}, María Garcés-Sánchez^{c,d,e} y Juan José González-López^f

^a Societat Catalana de Pediatria, Barcelona, España

^b Asociación Española de Vacunología, Barcelona, España

^c Centro de Salud Nazaret, Valencia, España

^d Área de Vacunas, Fundació per al Foment de la Investigació Sanitària i Biomèdica de la Comunitat Valenciana (FISABIO), Valencia, España

^e Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP), Madrid, España

^f Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Disponible en Internet el 13 de agosto de 2024

La tosferina, enfermedad respiratoria causada por *Bordetella pertussis*, sigue siendo un problema de salud pública en todo el mundo. Especialmente desde los años 1990 es notable su reemergencia, a pesar de las políticas vacunales implementadas y de las buenas coberturas de vacunación alcanzadas. Pero ni la enfermedad ni la vacunación proporcionan inmunidad duradera, siendo menor en los inmunizados con la vacuna acelular, con menor efectividad en comparación con la vacuna de célula entera. La cobertura de vacunación en 2023 en España fue superior al 95% para las tres primeras dosis, pero descendió al 88,6% para la dosis de los 6 años; cinco comunidades autónomas están por debajo del 80% en esta última dosis¹.

El calendario de la Asociación Española de Pediatría recomienda desde 2003 una dosis de recuerdo en el adolescente, a los 12-14 años, además de las dosis de los 2, 4 y 11 meses y

de los 6 años. Algunas comunidades autónomas (Ceuta, Melilla y Madrid) la incluyeron en su calendario, discontinuando luego su administración; solo el Principado de Asturias la ha implementado desde 2015, a los 13 años. En la Unión Europea/Espacio Económico Europeo, todos los países menos seis (España entre ellos) recomiendan una dosis entre los 10 y 16 años; además, 14 países también recomiendan una dosis en el adulto y en 8 países la administran cada 10 años².

Las complicaciones graves de la tosferina en los lactantes menores de 3 meses son muy poco frecuentes desde la implementación de la vacunación frente a la tosferina en la embarazada. Esta vacunación se inició en Cataluña en febrero de 2014 y se generalizó en España en enero de 2016, alcanzando una cobertura del 88,5% en 2023¹. Esta estrategia ha demostrado ser efectiva para reducir la incidencia de tosferina en los lactantes, proporcionando anticuerpos que protegen al neonato hasta que reciba sus propias vacunas.

En España, tras la disminución del número de casos debido a la pandemia de COVID-19, se está observando un incremento extraordinario de la incidencia de tosferina en los últimos meses de 2023 y en 2024³, sobre todo en forma

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fernandomoragallop@gmail.com (F. Moraga-Llop).

de brotes escolares y familiares en niños de 10 a 14 años, al igual que ha sucedido en el resto de Europa². En abril de 2024, la cifra de casos declarados ascendió a 9.785, cuatriplicando el total de los ocurridos en 2023³, y se estima que el número de casos reales supera al menos en tres veces la cifra oficial. Se han reportado casos graves y cuatro fallecimientos en 2024 (dos lactantes y dos personas mayores con comorbilidad). Las dos muertes en lactantes corresponden a prematuros, en los que una madre no se vacunó durante la gestación y la otra lo hizo 5 días antes del parto³.

La inmunidad proporcionada por las vacunas acelulares empieza a disminuir a partir de los 2-5 años de la última dosis, por lo que escolares y adultos jóvenes son los mayormente afectados en los brotes, tras la última dosis a los 6 años de edad. Además, las vacunas acelulares actuales no proporcionan una inmunidad esterilizante, lo que significa que los vacunados pueden infectarse y transmitir la tosferina sin mostrar síntomas, contribuyendo a la persistencia de la enfermedad en la población.

Uno de los retos más complejos es la evolución antigénica de *B. pertussis*, adaptándose mediante estrategias como el recambio antigénico o la pérdida de expresión de determinados antígenos incluidos en las diferentes vacunas. Desde la introducción de las vacunas acelulares se ha observado un aumento en la prevalencia de cepas deficientes en pertactina⁴. La presión selectiva de la vacunación ha favorecido la aparición de cepas mutantes que pueden evadir la respuesta inmunitaria⁵. Además, se han identificado variaciones en otros componentes antigénicos, como la toxina pertussis, la hemaglutinina filamentosa y sus serotipos fimbriales^{6,7}. Estos cambios pueden afectar la capacidad de las vacunas actuales para inducir una inmunidad efectiva y duradera. La variabilidad en la expresión de estos antígenos también dificulta el diagnóstico y el seguimiento de la enfermedad. Las cepas mutantes muestran modificaciones en los genes que codifican estos antígenos, lo que resulta en la producción de proteínas alteradas o la completa ausencia de ciertas proteínas. Estos cambios antigénicos tienen también un impacto directo sobre la epidemiología de la tosferina. Los brotes recientes, a diferencia de lo que se venía observando hasta el año 2018, han sido atribuidos mayoritariamente a la circulación de nuevo de cepas productoras de pertactina, lo que destaca la necesidad de una vigilancia constante y adaptativa. Los brotes no solo afectan a los niños no vacunados o parcialmente vacunados, sino también a los adolescentes y adultos cuya inmunidad ha disminuido con el tiempo.

La estrategia de vacunación actual con las vacunas disponibles presenta varios aspectos que deben mejorar. Es necesario aumentar la cobertura de la dosis de refuerzo a los 6 años para prolongar la inmunidad, y se debe introducir otra de refuerzo en la preadolescencia (10-11 años). La finalidad de esta dosis, además de la protección individual del adolescente, es sobre todo reducir la carga sanitaria y para la salud pública que representa la aparición de brotes, con la disminución de los costes directos e indirectos que esto supone. Sin embargo, la circulación de *B. pertussis* continuará y la infección se desplazará a los adultos jóvenes y mayores, por lo que se debería evaluar la necesidad de revacunar a estos grupos para que, aunque no impacte sobre la transmisión, se asegure al menos una protección individual frente a la enfermedad, y de manera prioritaria

en los adultos pertenecientes a grupos de riesgo (con enfermedades respiratorias y cardíacas, y en situaciones de inmunosupresión). Otra estrategia importante es la vacunación ocupacional, es decir, la de aquellas personas que trabajan con pacientes de riesgo, como personal sanitario, de guarderías y de centros de crónicos.

A pesar del elevado impacto de la vacunación en la reducción de la morbimortalidad asociada a la tosferina en todo el mundo desde hace más de ocho décadas, *B. pertussis* continúa siendo un problema de salud pública. La investigación de nuevas vacunas que no solo prevengan la enfermedad, sino que también eviten la infección y la transmisión de *B. pertussis*, es fundamental para su control. Entre las vacunas en desarrollo, la BPZE1⁸, que se administra por vía intranasal y contiene una cepa viva atenuada de *B. pertussis*, ha mostrado resultados prometedores en los ensayos clínicos. Esta vacuna podría inducir una inmunidad de la mucosa efectiva y reducir la transmisión de la infección. Se están ensayando otras estrategias, como vacunas diseñadas para incluir múltiples antígenos de *B. pertussis* o el desarrollo de nuevos adyuvantes que generen una respuesta inmunitaria más robusta y duradera. Es necesario, además, mejorar la vigilancia y la notificación de casos para identificar rápidamente los brotes y las cepas circulantes.

La lucha contra la tosferina requiere un enfoque multidisciplinario que incluya la mejora de las vacunas actuales y la implementación de estrategias de vacunación a lo largo de toda la vida. Mientras tanto, los pediatras desempeñamos un papel fundamental en la educación de los padres sobre la importancia de la primovacuna y las dosis de refuerzo. La consecución de altas coberturas de vacunación garantiza que los niños y los adolescentes reciban la mejor protección disponible en la actualidad contra esta enfermedad inmunoprevenible.

Bibliografía

1. Sistema de Información de Vacunaciones del Ministerio de Sanidad (SIVAMIN) [consultado 28 Jun 2024]. Disponible en: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/I/sivamin/sivamin>
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of pertussis cases in the EU/EEA, 8 May 2024. Stockholm: ECDC; 2024 [consultado 28 Jun 2024]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Increase%20in%20pertussis%20cases%20in%20the%20EU-EEA%20-%20May%202024%20FINAL.pdf>
3. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. ISCIII. Actualización de la situación de la tosferina en España. Madrid, abril de 2024. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/TOSFERINA/Informe_Tosferina_Provisional_abril_2024.pdf
4. Mir-Cros A, Moreno-Mingorance A, Martín-Gómez MT, Abad R, Bloise I, Campins M, et al. Pertactin-deficient *Bordetella pertussis* with unusual mechanism of pertactin disruption, Spain, 1986-2018. *Emerg Infect Dis*. 2022;28:967-76, <http://dx.doi.org/10.3201/eid2805.211958>.
5. Safarchi A, Octavia S, Luu LDW, Tay CY, Sintchenko V, Wood N, et al. Pertactin negative *Bordetella pertussis* demonstrates higher fitness under vaccine selection pressure in a mixed infection model. *Vaccine*. 2015;33:6277-81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.064>.

6. Mir-Cros A, Moreno-Mingorance A, Martín-Gómez MT, Codina G, Cornejo-Sánchez T, Rajadell M, et al. Population dynamics and antigenic drift of *Bordetella pertussis* following whole cell vaccine replacement, Barcelona, Spain, 1986-2015. *Emerg Microbes Infect.* 2019;8:1711–20, <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2019.1694395>.
7. Barkoff A-M, Mertsola J, Pierard D, Dalby T, Hoegh SV, Guillot S, et al. Surveillance of circulating *Bordetella pertussis* strains in Europe during 1998-2015. *J Clin Microbiol.* 2018;56:e01998–2017, <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01998-17>.
8. Keech C, Miller VE, Rizzardi B, Hoyle C, Pryor MJ, Ferrand J, et al. Immunogenicity and safety of BPZE1, an intranasal live attenuated pertussis vaccine, versus tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine: a randomised, double-blind, phase 2b trial. *Lancet.* 2023;401:843–55, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02644-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02644-7).