

Tos ferina en lactantes, niños y adultos

N. Guiso

La tos ferina es una infección respiratoria humana y gravísima para el recién nacido. Desde que se descubrió el agente etiológico, la bacteria *Bordetella pertussis*, se han elaborado vacunas de células enteras, así llamadas por estar compuestas de bacterias inactivadas. Algunas se han revelado muy eficaces. Sin embargo, su producción es difícil y son mal toleradas. Gracias a la caracterización de las proteínas que intervienen en la patogenicidad de *B. pertussis*, se ha desarrollado un nuevo tipo de vacuna, denominada acelular, compuesta por proteínas bacterianas purificadas. La generalización del uso de las vacunas de células enteras en niños ha permitido una disminución drástica de la morbilidad y la mortalidad por tos ferina. Sin embargo, 30 años después del inicio de la vacunación se ha observado un cambio en la transmisión de la enfermedad, secundaria a la duración limitada de la inmunidad por vacunación o natural. La enfermedad afecta en estos casos a los adolescentes y adultos jóvenes, que contaminan a los recién nacidos no vacunados y expuestos a las formas mortales de la tos ferina. Son necesarias entonces las dosis de refuerzo de la vacuna, lo cual se ha vuelto posible gracias al desarrollo en 1998 de vacunas acelulares. Francia, por ejemplo, ha sido el primer país en implementar la vacunación a los adolescentes y, desde 2004, a todos los adultos con intención de procrear, al personal sanitario y a los adultos convivientes cercanos a un recién nacido. Desde 2013, el calendario de vacunación recomienda aplicar la vacuna a los 2 meses, 4 meses, 11 meses, 6 años, 11-13 y 25 años, así como a todos los adultos convivientes cercanos a un recién nacido. Estas modificaciones del calendario de vacunación se deben a la evolución de la epidemiología de la enfermedad y al conocimiento de la duración de la inmunidad por vacunación. Sin embargo, la vigilancia es indispensable. Consiste en el diagnóstico de laboratorio, ya que la clínica puede ser atípica en los adultos jóvenes vacunados hace mucho tiempo, y en el análisis de las bacterias circulantes.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Tos ferina; *Bordetella pertussis*; *Bordetella parapertussis*; Vacunas; Calendario de vacunación; Epidemiología de las tos ferina

Plan

■ Introducción	2	■ Epidemiología	6
■ Reseña histórica de la enfermedad	2	Antes de la vacunación	6
■ Agentes de la tos ferina: <i>Bordetella pertussis</i> y <i>Bordetella parapertussis</i>	2	Poblaciones en las que se vacuna a los niños	6
Adhesinas	2	Influencia de las dosis de refuerzo en adolescentes y adultos	6
Toxinas	3	Impacto de las dosis de refuerzo en la evolución de la población de <i>Bordetella pertussis</i>	6
Otros factores	4	■ Diagnósticos	6
Acción sinérgica de los determinantes de virulencia	4	Diagnóstico clínico	6
Regulación de la expresión de los determinantes de virulencia	4	Diagnóstico de laboratorio	7
Propiedades invasivas de <i>Bordetella pertussis</i>	4	■ Tratamiento curativo	7
■ Prevención de la tos ferina	4	Hospitalizaciones	7
Vacunas de células enteras	5	Antibioticoterapia para limitar la contagiosidad	8
Vacunas acelulares	5	Tratamiento de los contactos	8
Estrategia de vacunación	5	■ Conclusión	8
■ Inmunidad	5		
Inmunidad humoral	5		
Inmunidad de mediación celular	5		
Inmunidad por vacunas	5		

■ Introducción

La enfermedad respiratoria humana causada por las bacterias *Bordetella pertussis* y *Bordetella parapertussis* mantiene actualidad a escala mundial por su gravedad en los lactantes y las personas de riesgo, como las mujeres embarazadas y los ancianos, así como por la dificultad para el diagnóstico clínico y de laboratorio. Aunque la vacunación de los recién nacidos ha producido un gran efecto al reducir en más del 95% la mortalidad y la morbilidad por la enfermedad, ésta sigue siendo endémica, en particular con relación a los adultos que pueden contaminar a los recién nacidos no vacunados y para los que la enfermedad es dramática, incluso mortal.

■ Reseña histórica de la enfermedad

La primera descripción clínica precisa de la tos ferina data de 1578^[1,2]. Su origen estaría vinculado a la adaptación al ser humano de la bacteria animal *Bordetella bronchiseptica*. Ésta se habría adaptado al ser humano para producir las especies *B. pertussis* y *B. parapertussis*. Los argumentos a favor de esta hipótesis han sido proporcionados por la publicación de la secuencia de los genomas de las tres especies bacterianas^[3]. Se ha demostrado que el genoma de *B. pertussis* es el más pequeño de los genomas de las tres especies, lo que habla a favor de la adaptación de la especie a un huésped, el ser humano. El de *B. parapertussis* es intermedio, pero esta especie puede infectar al ser humano y a los ovinos. Por último, el de *B. bronchiseptica* es el más grande, pero esta especie infecta a muchos mamíferos y es capaz de persistir en el ambiente varias semanas, a diferencia de las otras dos especies.

La tos ferina es conocida, entre otras denominaciones, como *coqueluche*. La etimología de esta palabra sería «cucullum», que en latín designa a la «capucha», lo que se debería a que las personas afectadas se protegían del frío cubriéndose la cabeza, o bien la expresión francesa «coqueliner» que designa el canto del gallo, ya que la tos puede asociarse a un estridor inspiratorio que se asemeja a dicho canto.

Después de la primera descripción de la enfermedad, en la que sólo se emplean las expresiones «Tussis quinta» y «Tussis quintana»^[1], lo que tiende a indicar que la palabra coqueluche surge del habla popular, Sydenham la denominó «pertussis». Los nombres médicos en los siglos XVII y XVIII fueron tussis ferina, tussis suffocativa, convulsiva, etc. En China, el nombre popular de la enfermedad es la «tos de los 100 días», que es más apropiado a la enfermedad típica.

■ Agentes de la tos ferina: *Bordetella pertussis* y *Bordetella parapertussis*

El agente de la tos ferina es la bacteria gramnegativa *B. pertussis*, descubierta por Bordet y Gengou en 1900, pero aislada en 1906 en un medio de cultivo a base de patata. Esto demuestra la dificultad para aislar la bacteria^[4]. El otro agente de la tos ferina es *B. parapertussis*, aislada en 1938^[5]. Ambas bacterias producen infecciones respiratorias humanas que, en el ser humano en el plano clínico, cursan de forma típica con tos prolongada, emetizante, cianósante y preferentemente nocturna. La duración de la infección por *B. parapertussis* sería menor y, por esta razón, la enfermedad que induce se considera de tipo parainfeccioso.

Desde hace unos 40 años, *B. pertussis* está siendo objeto de numerosas investigaciones dirigidas a elaborar un medio de prevención eficaz contra la tos ferina. Se trata de un cocobacilo que necesita medios frescos y adicionados con sangre de caballo o de carnero a base de patata (Bordet-Gengou) o de carbón (Regan-Lowe)^[6].

B. pertussis es una bacteria aerobia estricta, difícil de cultivar (en general, 4-7 días para aislarla). *B. parapertussis* tiene características

similares a las de *B. pertussis*, pero el crecimiento suele ser más rápido (2-3 días) y secreta una sustancia que ennegrece el medio de cultivo^[6].

B. pertussis sintetiza algunas proteínas que influyen en la infección del árbol respiratorio del huésped e inducen una enfermedad única por sus manifestaciones clínicas y su duración. Estas proteínas se denominan adhesinas y toxinas.

Adhesinas

La virulencia de todas las especies de *Bordetella* depende ante todo de su capacidad para adherirse a diversas células del huésped infectado. Estos microorganismos sintetizan una gran cantidad de adhesinas: hemaglutinina filamentosa (FHA), proteínas de las fimbrias (FIM), pertactina (PRN) y toxina pertussis (PT). Además de su capacidad para adherirse a las células del huésped, estas adhesinas tienen propiedades inmunomoduladoras.

Hemaglutinina filamentosa

Es una proteína cuyo gen de estructura codifica una proteína de 367 kDa. Sin embargo, en el momento de su secreción es sometida a dos proteólisis: el péptido señal del extremo N-terminal y un gran fragmento del extremo C-terminal. Por lo tanto, sólo es secretado y puede ser purificado un fragmento de 220 kDa. La secreción está mediada por un sistema de secreción de tipo V (sistema de secreción de dos componentes) que incluye la proteína SphB1, una proteasa específica de la familia de las subtilisinas^[1]. Después de la proteólisis, la FHA permanece unida a la membrana bacteriana a través de una asociación con FHA C. Además, durante su secreción, la FHA interactuaría con una de las toxinas, la adenilato ciclasa-hemolisina^[1,2].

Se considera que la FHA es la adhesina principal de *B. pertussis*. Posee sitios de fijación a las células de los mamíferos:

- un motivo RGD que le permite fijarse a las integrinas de los leucocitos, como CD61, CD47 y CR3 (CD11b/CD18)^[1,2];
- un motivo CRD que le permite fijarse a los carbohidratos sulfatados y que está relacionado con las propiedades hemaglutinantes de la FHA;
- un sitio de tipo lectina que le permite fijarse a la heparina y otros carbohidratos sulfatados de las células epiteliales no ciliadas^[1,2].

La FHA ejercería un efecto inhibitorio de la respuesta inmunitaria durante la infección causada por *B. pertussis*, pero también por otros patógenos debido a sus numerosas interacciones con las células del huésped. Inhibiría la síntesis de interleucina 12 (IL-12) mediante la inducción de IL-10 e IL-6 por los macrófagos^[7]. Así, las respuestas de las células T locales serían inhibidas en las infecciones por *B. pertussis*. La FHA, al inhibir el desarrollo de la respuesta inmunitaria de mediación celular, sería entonces un factor esencial para la persistencia de la bacteria en el aparato respiratorio.

La FHA también tiene una actividad adyuvante, ya que su administración conjunta con otro antígeno aumenta la respuesta humoral a éste^[8].

Esta proteína induce la síntesis de anticuerpos después de la infección y de la vacunación^[1,2]. Debido a sus propiedades, a la ausencia de toxicidad y a su fácil purificación a partir de sobrenadantes de cultivo de *B. pertussis*, la FHA fue rápidamente incluida en las vacunas acelulares.

Proteínas de las fimbrias

La serotipificación de cepas de *B. pertussis* se basa en dos proteínas de las fimbrias situadas en la superficie de la bacteria, FIM2 y FIM3, que inducen la síntesis de aglutininas (anticuerpos que aglutinan las bacterias durante la enfermedad). Se ha observado que la presencia de aglutininas en el suero de los niños correlaciona con la protección^[9]. Por esta razón, la mayoría de las vacunas de células enteras contienen una mezcla de cepas que expresan FIM2 y FIM3. Ambas proteínas están compuestas por subunidades idénticas con un peso molecular de 22,5 y 22 kDa, respectivamente. En su extremo tienen una subunidad de 40 kDa denominada FIMD^[1,2]. La biosíntesis de FIM2

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4131798>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4131798>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)