



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO FIN DE GRADO

**Tosferina y poliomielitis: vacunas eficaces y
dos situaciones epidemiológicas diferentes**

Autor: Teresa Pla Prats

Fecha: 12 de julio de 2019

Tutor: Rosalía María Díez Orejas

1. Resumen

La poliomielitis y la tosferina son dos enfermedades infecciosas contagiosas causadas por dos agentes diferentes, el virus de la polio (o poliovirus) y la bacteria *Bordetella pertussis*, respectivamente. Ambas enfermedades comparten el hecho de ser el ser humano su único reservorio y para ambas existen vacunas eficaces. Sin embargo, su situación epidemiológica actual es marcadamente diferente. Mientras que la poliomielitis está cada día más cerca de convertirse en la que sería la segunda enfermedad erradicada de la Historia, la tosferina ha experimentado un incremento en el número de casos y un cambio epidemiológico, a pesar de las estrategias de vacunación empleadas.

En el presente trabajo, se intenta determinar la razones de dicha diferencia y, por ello, y mediante el uso de bibliografía actual y buscadores especializados, analizaremos los aspectos más relevantes del patógeno y la enfermedad que produce. Describiremos las propiedades de los agentes etiológicos y su relación con la enfermedad y los cuadros clínicos que generan. Analizaremos también la efectividad de las vacunas en relación a su objetivo último, es decir, el control de las enfermedades infecciosas.

2. Introducción y antecedentes

La tosferina y la poliomielitis son dos enfermedades producidas por una bacteria y un virus, respectivamente, que se contraen típicamente durante la infancia. La tosferina suele ser autolimitada, aunque puede ser fatal en neonatos. La poliomielitis, que es habitualmente asintomática, puede producir parálisis irreversible. Expondremos a continuación los principales cuadros clínicos y síntomas de ambas enfermedades.

2.1. Tosferina

La tosferina es una enfermedad respiratoria aguda, con manifestaciones clínicas respiratorias. Es típica de la infancia y puede ser grave: aunque, en la gran mayoría de los casos, es autolimitada, puede ser mortal en neonatos.

2.1.1. Agente etiológico: *Bordetella pertussis*

La tosferina es causada por la bacteria *B. pertussis*, patógeno única y exclusivamente humano. El género *Bordetella*, dentro de la familia *Alcaligenaceae*, contiene 9 especies de cocobacilos Gram negativos, y tienen especial relevancia clínica *B. pertussis* y *B. bronchiseptica*. El análisis filogenético sugiere que *B. pertussis* se originó a partir de una *B. bronchiseptica* primitiva¹.

B. pertussis es un cocobacilo Gram negativo, de tamaño relativamente pequeño (aprox. 0,8 µm · 0,4 µm). Posee cápsula pero, a diferencia de otras bacterias patógenas, no produce esporas, lo que contribuye a su escasa supervivencia en el medioambiente.

Se conoce una gran variedad de factores de virulencia de *B. pertussis*, representados en la Figura 1. Dichos factores reflejan el grado en que la bacteria se ha adaptado al hospedador humano, desarrollando múltiples estrategias para evadir el sistema inmunitario. Todos los factores de virulencia conocidos de *B. pertussis*, salvo dos -la citotoxina traqueal (CTT) y el lipopolisacárido (LPS)- están controlados por un mismo sistema de regulación denominado sistema de dos componentes Bvg, cuya inducción/represión es dependiente del estadio de la infección. Algunos de los factores de virulencia forman parte de la estructura bacteriana,

como las adhesinas; otros, se secretan al medio extracelular, como las toxinas. Además, se ha descrito un sistema muy eficiente de captación de hierro, elemento esencial para la supervivencia del patógeno en el hospedador.

ADHESINAS

- **Hemaglutinina filamentosa**

La hemaglutinina filamentosa (FHA) es la principal adhesina de *B. pertussis*. Es una proteína de superficie, aunque una cantidad significativa de FHA se secreta al medio.

- **Pertactina**

La pertactina (PRN) o P.69 se encuentra en la membrana externa bacteriana. Es un importante factor de adhesión.

- **Fimbrias**

Las fimbrias, en la superficie bacteriana, son importantes en la colonización de la mucosa respiratoria. Se cree que se unen a glicoconjugados sulfatados, ubicuos en el tracto respiratorio. Existen dos serotipos, FIM2 y FIM3, cuya expresión está regulada por frecuentes deleciones e inserciones en el promotor que afectan a la transcripción. Los aislados clínicos pueden expresar serotipo 2, serotipo 3, ambas o ninguna.

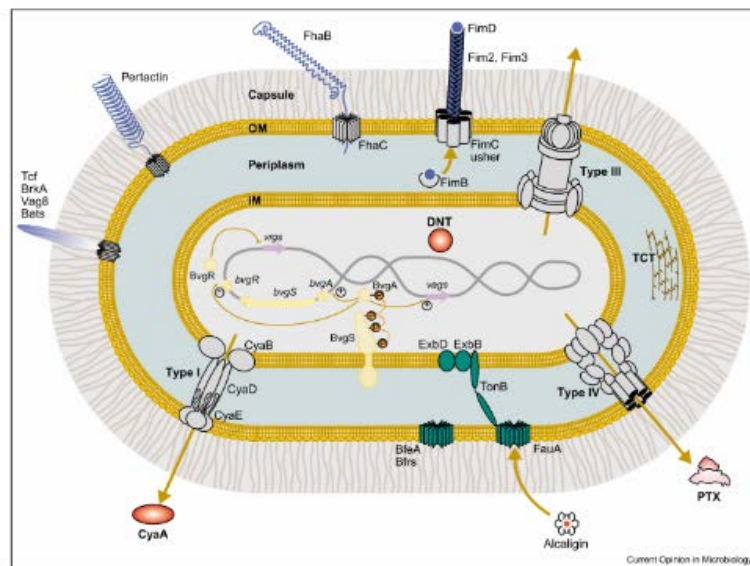


Figura 1. Localización de los factores de virulencia de *B. pertussis* en la célula. Tomado de Loch C, Antoine R, Jacob-Dubuisson F. *Bordetella pertussis, molecular pathogenesis under multiple aspects*. Curr Opin Microbiol. 2001; 4(1):82-89. doi:10.1016/S1369-5274(00)00169-7

TOXINAS

- **Toxina pertussis**

La toxina pertussis (PT) es la mejor conocida de *B. pertussis*. Se cree que es de vital importancia en la acción del patógeno pues prácticamente todos los aislados clínicos secretan toxina PT. Estructuralmente, responde al modelo de toxina AB: la subunidad A es responsable de la actividad enzimática mientras que la subunidad B, carente de actividad enzimática, se ancla a la célula. Se cree que se une a sialoglicoproteínas, presentes en numerosos tipos celulares y a ello se atribuye la capacidad de *B. pertussis* de unirse a prácticamente cualquier célula.

Sin embargo, la toxina PT parece tener su diana en los *macrófagos alveolares*. Tras unirse a TLR4², la toxina PT se introduce en el fagocito, y su subunidad A ADP-ribosila la subunidad α de una proteína G, diana de la toxina. En consecuencia, la proteína G permanece en estado *inactivo*. Los múltiples efectos que causa la inhibición de la señalización de proteínas G, junto con el potencial para intoxicar prácticamente a cualquier célula, probablemente justifiquen el amplio abanico de actividades de la toxina PT pues causa la mayoría de los síntomas sistémicos asociados a la enfermedad³.

- **Toxina adenilato ciclasa**

La toxina adenilato ciclasa (AC) es un importante factor de virulencia de *B. pertussis*, que expresa dos actividades, hemolítica y adenilato ciclasa dependiente de calmodulina.

La toxina AC se secreta al espacio extracelular, para unirse al receptor de complemento 3 o CR3 (CD11b/CD18) presente en neutrófilos, macrófagos y células *natural killer* (NK). Tras introducirse en la célula inmunitaria, genera depleción de ATP e incremento de AMPc, interfiriendo con la transducción de señales.

- **Toxina termolábil o dermonecrótica**

La toxina dermonecrótica (DN) es compatible con el modelo de toxina AB. Tras secretarse al medio, la toxina DN se introduce en el macrófago, por endocitosis mediada por receptores desconocidos. Posteriormente, escapa del endosoma al citosol, donde cataliza la desaminación o poliaminación de GTPasas de la familia *Rho*. La GTPasa modificada pierde su capacidad hidrolítica y permanece *constitutivamente activada*.

- **Citotoxina traqueal**

La citotoxina traqueal (CTT) es un fragmento del peptidoglicano que se libera al medio. Varias bacterias Gram negativas liberan fragmentos de peptidoglicano durante su crecimiento; *B. pertussis* destaca por ser muy selectiva de forma que el 95% del peptidoglicano que libera es CTT.

- **Endotoxina bacteriana: lipopolisacárido**

B. pertussis posee, al igual que otras Gram negativas, lipopolisacárido (LPS), una conocida endotoxina de la pared celular. El LPS de las Gram negativas es, por lo general, reconocido por el sistema inmunitario innato, desencadenando un proceso inflamatorio. Así, la proteína surfactante A (SP-A) humana se une a la cadena antigénica O del LPS y ello 1) desestabiliza las membranas bacterianas y 2) promueve la fagocitosis por parte de neutrófilos y macrófagos⁴.

2.1.2. Interacción de *B. pertussis* con el sistema inmunitario

RESPUESTA INMUNITARIA INNATA

La interacción de *B. pertussis* con el sistema inmunitario comienza tras la entrada del patógeno en las vías respiratorias. La bacteria se fija a las células del epitelio respiratorio por medio de, al menos, tres adhesinas: PRN, FIM y FHA. Esta última, la adhesina FHA, también media la unión de bacterias entre sí.

Por unión entre sí y a las células epiteliales, las bacterias colonizan el epitelio, alcanzando incluso el tracto respiratorio inferior. Para alcanzarlo, deben evadir una importante barrera: el aclaramiento mucociliar. En virtud de este, las células ciliadas del tracto respiratorio mueven sus cilios y, con ello, arrastran material de desecho y bacterias hacia el exterior. Para evitarlo, *B. pertussis* produce la toxina CTT, que inhibe la síntesis de ADN e induce extrusión de células ciliadas epiteliales, además de causar ciliostasis⁵. Como el aclaramiento mucociliar pondría fin a la presencia de *B. pertussis* en el tracto respiratorio, la secreción de toxina CTT es esencial para la colonización de tracto respiratorio *superior e inferior*.

Por otro lado, la endotoxina LPS inhibe la síntesis de ADN en las células epiteliales⁶. El LPS, además, es pirógeno e induce la síntesis de óxido nítrico y citoquinas proinflamatorias. Por todas estas acciones, la toxina CTT y el LPS se relacionan con la destrucción del epitelio respiratorio.

- **Reconocimiento**

Habitualmente, la detección del antígeno O del LPS de las bacterias desencadena la fagocitosis por macrófagos y neutrófilos. Como el LPS de *B. pertussis* carece de antígeno O, *no* es reconocido, consiguiendo evadir este mecanismo inmunitario específico.

○ **Fagocitosis**

La colonización del tracto respiratorio inferior implica la interacción con fagocitos y, muy especialmente, macrófagos alveolares aunque también células dendríticas (CD). El reconocimiento de la bacteria desencadena en ellos la fagocitosis y una respuesta oxidativa dirigida a lisar la bacteria. Evadir este proceso es esencial para la bacteria, que destina a ello seis factores de virulencia: toxinas DN, PT y AC y adhesinas PRN, FHA y FIM. Los tres primeros tratan de evadir la fagocitosis.

- La toxina DN se introduce en el fagocito e induce la activación constitutiva de GTPasas *Rho*. En primer lugar, impide que se dé la fagocitosis: la activación y desactivación secuencial de GTPasas *Rho* es esencial para esta. En segundo lugar, interfiere con la respuesta oxidativa de los macrófagos alveolares, puesto que una clase de GTPasas *Rho*, Rac, regula el NADPH que interviene en la respuesta oxidativa.
- La toxina PT ADP-ribosila la subunidad α de ciertas proteínas G intracelulares. Las proteínas G permanecen en estado *inactivo*. Ello inhibe en los *macrófagos alveolares* la migración, la fagocitosis y la respuesta oxidativa^{7,8}.
- La toxina AC se introduce en el macrófago alveolar tras unión a su receptor CR3, y provoca depleción de ATP e incremento de AMPc. Esto se relaciona con la inhibición de la respuesta oxidativa de los fagocitos. Adicionalmente, puede inducir la apoptosis de macrófagos.

Los otros tres factores de virulencia potencian la supervivencia de la bacteria en el fagocito. *B. pertussis* es intracelular facultativo y, aunque generalmente se comporta como extracelular, es capaz de sobrevivir en el interior de los macrófagos.

- La adhesina PRN favorece la adhesión a macrófagos.
- Las adhesinas FHA y FIM cooperan en la adhesión a macrófagos alveolares, y posiblemente en la invasión a los mismos. Ambas inducen la sobreexpresión de CR3, que favorece la acción de AC, es decir, inhibir la respuesta oxidativa del macrófago.

○ **Reclutamiento de efectores inmunitarios**

Aunque *B. pertussis* posea estrategias para evadir la fagocitosis y la lisis oxidativa por el macrófago (o la célula dendrítica), el fagocito activado libera citoquinas proinflamatorias y quimiocinas, que reclutan efectores inmunitarios a los pulmones: macrófagos, CD, neutrófilos, células natural killer (NK) y linfocitos T. *B. pertussis* interfiere con este proceso: sus toxinas PT y CTT inhiben el reclutamiento de neutrófilos⁹. Adicionalmente, su adhesina PRN parece favorecer la resistencia a la eliminación por los neutrófilos¹⁰. Por último, la toxina AC se relaciona con la inhibición de la actividad citolítica de las células NK pues se une a CR3 en estas, provocando un incremento de AMPc.

RESPUESTA INMUNITARIA ADAPTATIVA

Debido a las estrategias de evasión de *B. pertussis* descritas, la respuesta inmunitaria innata no es suficiente para resolver la infección y es precisa la intervención de la respuesta adaptativa para poner fin a la presencia del patógeno. La respuesta adaptativa comienza una vez una célula presentadora de antígeno (CPA) reconoce el antígeno, madura, viaja desde el pulmón hasta el ganglio linfático y presenta allí el antígeno unido a MHC-II para activar

linfocitos vírgenes. Dos toxinas de *B. pertussis* interfieren con este mecanismo, prolongando la infección:

- La toxina PT de *B. pertussis* disminuye la cantidad de moléculas de MHC-II presentes en la superficie celular.
- La toxina DN interfiere con la función de GTPasas *Rho*, importantes en la presentación de antígeno.

La presentación de antígeno finalmente tiene lugar alrededor del día 7 tras el inicio de la infección. Da lugar a la proliferación y diferenciación de linfocitos, que finalmente se infiltran en los pulmones.

De los tres subtipos de células T *helper* (Th) (o más correctamente CD4+) Th1, Th2 y Th17, la célula dendrítica produce citoquinas –destaca la interleucina 12 (IL-12)- que inducen una diferenciación sesgada hacia Th1/Th17¹¹.

Los linfocitos Th1 intervienen en la respuesta celular producen interleucina 2 (IL-2) e interferón gamma (IFN- γ). La IL-2 favorece la *proliferación de linfocitos B*, generadores de anticuerpos neutralizantes. El IFN- γ , por su parte, induce acciones que permiten lisar la bacteria *B. pertussis* una vez ha conseguido sobrevivir en el medio intracelular. En primer lugar, favorece la acción citotóxica de los linfocitos CD8+ citotóxicos, que destruyen macrófagos infectados (importante, dado el carácter intracelular facultativo de *B. pertussis*). En segundo lugar, el IFN- γ activa a los *macrófagos*, induciendo la generación de radicales libres oxidantes y con ello favoreciendo la fagocitosis y muerte del patógeno.

Los linfocitos Th2, producidos en menor medida, intervienen en la respuesta humoral: son necesarios para la producción de anticuerpos por parte los linfocitos B contra la mayoría de los antígenos de *B. pertussis* (salvo las fimbrias).

La participación de la respuesta adaptativa es esencial en la resolución de la infección, y además permite generar memoria inmunológica. Algunas de las células específicas de antígeno no sufren apoptosis, sino que permanecen como células de memoria (linfocitos B y T) de manera que, en un contacto subsecuente con *B. pertussis*, su rápida acción impide el establecimiento de la enfermedad.

2.1.3. Manifestaciones clínicas de la tosferina

Las tosferina es una enfermedad respiratoria aguda típica de la infancia, generalmente autolimitada, con síntomas respiratorios. Se adquiere por medio de gotas inhaladas (gotitas de Flügge) procedentes de un individuo infectado. Puesto que *B. pertussis* coloniza únicamente el tracto respiratorio sin causar bacteriemia, la respiratoria es su única vía de transmisión. Sin embargo, la tosferina es muy contagiosa, y se puede transmitir por aerosoles sin que exista contacto directo entre personas. En el niño enfermo, la tosferina presenta típicamente tres fases¹²:

- **Fase catarral:** aparece tras un periodo de incubación aproximado de una semana, y dura otra semana. La colonización del patógeno causa algunas manifestaciones inespecíficas, por lo general leves: rinorrea, tos, estornudos, lagrimeo y fiebre leve. Durante esta fase se alcanza la máxima infectividad.
- **Fase paroxística:** dura normalmente 2 – 4 semanas, en las que aparece la tos espasmódica. Como la bacteria bloquea (toxina CTT) el mecanismo de aclaramiento mucociliar, la tos se convierte en la única manera de eliminar moco, bacterias y productos inflamatorios. Por tanto, el paciente sufre violentos ataques de tos que lo obligan a inspirar posteriormente aire de manera forzada. La luz de las vías respiratorias está reducida debido a la inflamación y, generalmente, el epitelio está dañado (CTT, LPS, DN).

Por ello, la inspiración de aire da lugar al sonido agudo tan característico de la tosferina¹². Después de los episodios de tos pueden aparecer vómitos, cianosis y apnea. La leucocitosis, con linfocitosis absoluta y relativa, es marcador de mal pronóstico en niños¹³. El individuo es capaz de infectar a otros sujetos susceptibles durante esta fase y hasta varias semanas después.

- **Fase de convalecencia:** es la última fase clínica y se prolonga de 1 a 3 semanas. La tos va disminuyendo progresivamente hasta la resolución de los síntomas. Típicamente, el paciente no se recupera completamente hasta después de 2 o 3 meses.

La tosferina es una enfermedad autolimitada en la gran mayoría de los casos, pero en un pequeño porcentaje de los mismos puede ser mortal; especialmente, en neonatos. Puede causar complicaciones graves como bronconeumonía y encefalopatía aguda; esta última puede ser causa de muerte o de daño cerebral irreversible.

2.1.4. Tratamiento de la tosferina

El tratamiento estándar de la tosferina consiste en administrar macrólidos. Su utilización *durante la fase catarral* puede atenuar las manifestaciones clínicas y disminuir la transmisibilidad¹⁴. Como la fase catarral es inespecífica y el diagnóstico suele realizarse en la fase paroxística, esta medida, en la práctica, no es altamente eficaz.

Los casos graves pueden requerir tratamientos de soporte respiratorio, como la oxigenación por membrana extracorpórea, que aseguran la oxigenación de la sangre.

2.2. Poliomielitis

La poliomielitis es una enfermedad causada por la infección por poliovirus, típica de la infancia. Aunque, en la mayoría de las ocasiones, la infección es asintomática, en una pequeña fracción de los casos causa parálisis, que puede ser reversible o no. En casos graves, la parálisis de los músculos respiratorios puede causar la muerte. La parálisis irreversible, usualmente de las extremidades inferiores, es la secuela más característica.

2.2.1. Agente etiológico: poliovirus

El poliovirus, perteneciente al género *Enterovirus* dentro de la familia *Picornaviridae*, infecta exclusivamente al ser humano. El virión está formado por un genoma de ARN monocatenario y dos proteínas con actividad enzimática recubiertos por una cápside. La cápside se compone de 60 copias de cada una de las proteínas estructurales VP1, VP2, VP3 y VP4. Los distintos antígenos de la cápside permiten diferenciar tres serotipos de poliovirus 1, 2 y 3. El poliovirus tipo 1 causa parálisis con más frecuencia que los otros dos y causa habitualmente epidemias de alta incidencia; los poliovirus de tipos 2 y 3 causan epidemias de baja incidencia¹⁵.

2.2.2. Interacción del poliovirus con el sistema inmunitario

RESPUESTA INMUNITARIA INNATA

El poliovirus accede al organismo por vía oral. Tras introducirse en las células epiteliales del tracto digestivo por unión al receptor de poliovirus (PVR¹), comienza la replicación viral¹⁶. Si bien se puede replicar casi inmediatamente en la orofaringe, la replicación ocurre

¹ La molécula PVR ha sido denominada con diversos nombres en la literatura científica: grupo de diferenciación 155 (CD155), gen de sensibilidad a poliovirus (PVS), mediador de la entrada de herpesvirus D (HVED) y glicoproteína asociada a tumores E4 (TAGE4). En el presente trabajo se emplea PVR por ser la más frecuente en la bibliografía.

mayoritariamente en el intestino delgado. La rapidez en la replicación es, de hecho, un factor de éxito de la colonización: tan pronto como se detecta el ARN vírico en el citosol, se desencadena la respuesta inmunitaria innata. La célula infectada secreta abundante interferón (IFN) de tipo I y expone fragmentos antigénicos del virus en sus moléculas de superficie MHC-I.

La respuesta de interferón es *esencial* en la defensa contra los virus, y el poliovirus no es una excepción: el IFN induce el estado antiviral en las células cercanas. No obstante, el poliovirus es parcialmente resistente al IFN-I y sus proteasas 2A y 3C pueden inhibir en algunas células la síntesis de IFN, permitiendo al poliovirus replicarse en células vecinas.

La célula infectada expone en sus moléculas MHC-I ciertos fragmentos peptídicos del virus. El reconocimiento de dicho MHC-I unido a antígeno por una célula NK da lugar a la destrucción de la célula infectada¹⁷. Por otro lado, el MHC-I *unido a antígeno* es la señal que promueve la activación y maduración de una célula dendrítica inmadura, que activa la respuesta inmunitaria adaptativa¹⁸.

RESPUESTA INMUNITARIA ADAPTATIVA

Tras la activación, la célula dendrítica sufre cambios fenotípicos y funcionales (maduración) y migra hasta los nódulos linfáticos. La célula dendrítica es clave por constituir el nexo entre las respuestas inmunitarias innata y adaptativa: en dichos nódulos, activa células T CD8+ y CD4+ *específicas de antígeno*. Los linfocitos CD8+ proliferan y acuden a la mucosa gastrointestinal, donde reconocen MHC-I unido a antígeno en células infectadas por el virus e inducen su apoptosis. El poliovirus reduce la tasa de transporte a la superficie de MHC-I e inhibe así en cierto grado la acción de células citotóxicas CD8+ y NK¹⁹.

Las células T CD4+ o T *helper* (Th), tras ser activadas por la célula dendrítica, aportan la señal necesaria para que los linfocitos B proliferen y produzcan anticuerpos. Los anticuerpos séricos de tipo IgM aparecen 3 días después de la infección y desaparecen tras 4 semanas. Tras el cambio de clase, los anticuerpos séricos de tipo IgG alcanzan su máximo a las 3 o 4 semanas, y permanecen posiblemente durante la vida del individuo. La inmunidad de mucosas (IgA) es detectable una semana después de la infección, y alcanza el máximo a las 4 semanas. *Los anticuerpos generados son específicos para uno de los tres serotipos de poliovirus.*

Tras la replicación intestinal, el virus puede invadir el torrente sanguíneo. La viremia suele desaparecer tras una semana, gracias a la respuesta inmunitaria adaptativa (poliomielitis abortiva). Si no existen niveles séricos de anticuerpos suficientes para impedirlo, el virus invade el sistema nervioso central.

En suma, la eliminación del virus es posible gracias a los linfocitos T CD4+/linfocitos B y linfocitos CD8+²⁰. Algunas de estas células quedan en los nódulos linfáticos como células de memoria, que no necesitan la señal coestimuladora de las células Th para activarse. En un nuevo contacto con el patógeno, la respuesta inmunitaria adaptativa impide rápidamente la progresión y tras la primoinfección, el individuo queda inmunizado de por vida²¹.

2.2.3. Manifestaciones clínicas de la poliomielitis

La poliomielitis se transmite por vía fecal-oral, de manera que la replicación viral ocurre mayoritariamente en el intestino delgado. No obstante, las complicaciones más graves se dan en el sistema nervioso central. La poliomielitis se caracteriza por la variabilidad en la gravedad de sus manifestaciones clínicas: puede causar desde sintomatología inespecífica y leve hasta secuelas *irreversibles*. Así, la gran mayoría de las infecciones (95%) es *asintomática*²² y, en algunos casos, la replicación viral en el intestino produce algunos síntomas menores: cefalea,

cansancio y fiebre. Estos síntomas remiten, habitualmente, tras una o dos semanas (polio no paralítica).

Sin embargo, en *menos del 1% de las infecciones*, el poliovirus invade el sistema nervioso central²³. Se ha propuesto dos vías: bien a través de la barrera hematoencefálica (BHE), bien por medio de los nervios periféricos²⁴. Una vez en el sistema nervioso central, se replica en las motoneuronas de la médula espinal y causa su destrucción, lo que da lugar a parálisis flácida aguda (polio paralítica). La parálisis puede revertir o, en *1 de cada 200 infecciones* (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2019), quedar como parálisis irreversible. Esta es una de las *secuelas* más características.

En los casos más severos, el poliovirus afecta al bulbo raquídeo (polio bulbar), causando dificultad para respirar. La parálisis de los músculos respiratorios es la principal causa de muerte por poliomielitis, que ocurre en un 5 a 10% de los casos de polio *paralítica*.

2.2.4. Tratamiento de la poliomielitis

La poliomielitis no tiene tratamiento específico. Se suele emplear un tratamiento de soporte que incluye analgésicos y reposo. En caso de parálisis bulbar, se debe utilizar sistemas de ventilación mecánica, a fin de evitar la muerte por insuficiencia respiratoria.

2.3. Epidemiología de la tosferina y la poliomielitis

La tosferina y la poliomielitis comparten una importante característica: el agente etiológico infecta única y exclusivamente al ser humano. No existen otros reservorios.

Para la *tosferina*, la transmisión ocurre habitualmente, como hemos comentado, por inhalación de aerosoles procedentes de un individuo infectado. Se puede transmitir sin que exista contacto directo entre las personas. La *poliomielitis*, por el contrario, se transmite por vía fecal-oral o, con menos frecuencia, a través de agua o alimentos contaminados con materia fecal^{22,25,26}.

En cualquier caso, ambas son extremadamente contagiosas: su número básico de reproducción (R_0), que denota el número de casos secundarios que un caso primario generaría en una población completamente susceptible, se ha estimado en 15 – 17 para la tosferina y en alrededor de 12 para la poliomielitis.

Se cree que la *tosferina* es relativamente reciente en el ser humano y la primera epidemia se registró en el siglo XVI. Por el contrario, es posible que la *poliomielitis* lleve varios milenios presente en la población, habiéndose encontrado imágenes que parecen atestiguar su presencia hace miles de años.

En la era prevacunal, ambas han sido enfermedades de distribución universal. La *tosferina* es endemoepidémica en la población no vacunada: la incidencia se mantiene estable, para aumentar drásticamente durante un corto periodo de tiempo, y posteriormente volver a su valor inicial. Estos ciclos se repiten cada dos a cinco años. Por otro lado, la *poliomielitis*, que había sido endémica previamente, comenzó a ser epidémica en el siglo XX en Estados Unidos, Noruega y Suecia, y posteriormente en otros países. La aparición de brotes se ha atribuido a una mejora en las condiciones de saneamiento: se ha planteado la *hipótesis* de que, en los países en desarrollo, el infante entraba en contacto con el poliovirus durante el primer año de vida, desarrollando inmunidad activa bajo la protección de los anticuerpos séricos maternos (inmunidad pasiva). Con la mejora en las condiciones de saneamiento, las infecciones gastrointestinales comenzaron a producirse más tarde en la vida de los niños¹⁵. Los brotes epidémicos de poliomielitis se repiten anualmente, coincidiendo de manera significativa con

ciertas condiciones ambientales anuales. La poliomielitis es una de las infecciones más estacionales y, en algunas regiones, ocurren 35 veces más casos en agosto que en abril¹⁵.

Debido a su modo de transmisión, las poliomielitis y la tosferina no pueden ser evitadas fácilmente recurriendo a medidas higiénicas de profilaxis. Adicionalmente, el tratamiento para ambas no es extremadamente eficaz, y no impide la transmisión del patógeno. Por todo ello, la medida profiláctica idónea es la vacunación que, además de prevenir la enfermedad de la manera más eficiente económicamente, tiene una importante ventaja epidemiológica: al alcanzar una cierta cobertura vacunal², se consigue lo que se denomina inmunidad de grupo. Mediante la inmunidad de grupo, los individuos susceptibles que no pueden ser vacunados (p.ej.: niños muy pequeños) quedan protegidos contra la enfermedad.

3. Objetivos

Este trabajo se plantea como una investigación destinada a:

- Describir las vacunas disponibles contra la tosferina, y analizar las ventajas y limitaciones de cada una de ellas.
- Describir las vacunas disponibles frente a la poliomielitis, exponiendo las diferencias cualitativas en su mecanismo de acción así como su impacto en el control de la enfermedad.
- Analizar el impacto de la vacunación sistemática contra la tosferina y la poliomielitis en la incidencia de la enfermedad, a nivel mundial.
- Estudiar los ámbitos de mejora relativos a la incidencia y los factores de éxito en el control de ambas enfermedades.

4. Material y métodos

Para alcanzar los objetivos mencionados se ha realizado una búsqueda bibliográfica en motores de búsqueda especializados como PubMed, Elsevier y Google Scholar y en publicaciones de la OMS. Se ha revisado especialmente artículos referentes a mecanismos de patogenidad, desarrollo histórico de las enfermedades y de las vacunas, epidemiología actual, cambio en los patrones de ambas enfermedades y eficacia y seguridad de las vacunas en función de su composición.

Para el análisis de datos de incidencia y cobertura vacunal se ha empleado como fuente la información registrada por la OMS y disponible en su página web, que se ha procesado con Microsoft Excel 2013.

5. Resultados y discusión

5.1. Las dos vacunas contra la tosferina inducen una respuesta inmunitaria cualitativamente distinta

Se dispone de dos vacunas para la tosferina: la vacuna celular, o de células enteras, y la vacuna acelular. Generada cada una en diferentes décadas del siglo pasado, su introducción ha disminuido considerablemente la incidencia de la tosferina. Ambas difieren notablemente en su método de elaboración, su seguridad y su efectividad. La seguridad se define en relación

² Cobertura vacunal: número de individuos a los que se ha administrado una vacuna (numerador) dividido entre número de individuos a los que se debería haber administrado dicha vacuna (denominador). Usualmente expresado como porcentaje.

al número y la intensidad de las reacciones adversas posteriores a la vacunación. La efectividad, por su parte, se define como la capacidad de la vacuna para inducir una protección duradera en el individuo vacunado.

La primera vacuna para la tosferina, de tipo celular, se desarrolló en la década de 1930. Apenas veinticuatro años antes, los investigadores Bordet y Gengou habían logrado aislar el agente etiológico de la tosferina²⁷. La tosferina era entonces una enfermedad muy frecuente en niños que causaba, en ocasiones, la muerte (tasa de mortalidad estimada en EE. UU. en 1940: 10%). Por ello la inmunización, que se implementó entre 1940 y 1970 en la mayoría de países industrializados, supuso un avance notable en la salud pública.

Durante la década de 1970, sin embargo, la preocupación por la elevada frecuencia de eventos adversos posvacunales hizo caer la cobertura vacunal de ciertos países, e incluso motivó en algunos de ellos el cese de la vacunación sistemática^{28,29}. Las vacunas se reintrodujeron pocos años después, tras un gran incremento en la incidencia. La comunidad científica investigó en una vacuna que fuese igualmente protectora pero menos reactogénica, dando lugar, en 1981, a la vacuna antipertussis *acelular*. Esta vacuna contenía la toxina PT y la adhesina FHA. Posteriormente, se desarrollarían otras vacunas acelulares similares, que reemplazaron a la vacuna celular en los países industrializados.

Características de la vacuna *celular*

La elaboración de la vacuna celular consiste en cultivar el bacilo de la tosferina e inactivarlo. De esta manera, la vacuna contiene la célula bacteriana completa e induce una respuesta inmunitaria que se asemeja en gran medida a la infección natural: ambas inducen una respuesta de células Th1/Th17^{3,30-32}. A esta semejanza se ha atribuido, en parte, el éxito de la vacuna en cuanto a duración del efecto protector.

No obstante, la vacuna celular presenta dos importantes limitaciones. En primer lugar, su proceso de elaboración compromete la consistencia en su efectividad que ha sido estimada de 30 % para algunos lotes y más del 85 % para otros³³. En segundo lugar, la vacuna contiene el microorganismo completo lo que implica que incluye diversos patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Los PAMP inducen la producción de IL-1, IL-6, IL-12 e IL-23 por parte de células de la respuesta innata. Debido a ello, la vacuna celular es muy reactogénica y produce frecuentemente (25 % – 33 % de los vacunados) dolor y eritema locales y fiebre.

La vacuna *acelular*

La elaboración de vacunas acelulares consiste en cultivar *B. pertussis* para aislar y purificar, a partir del sobrenadante obtenido por centrifugación, antígenos relacionados con la virulencia, generalmente, toxina PT y adhesina FHA³⁴. El proceso elimina de la composición vacunal muchos componentes implicados en la reactogenicidad.

Un método alternativo de elaboración consiste en emplear antígenos purificados individualmente, combinados en una vacuna de composición definida. Las diversas vacunas obtenidas por este método contienen entre uno y cinco de los siguientes antígenos, siendo siempre uno de ellos la toxina PT.

- Toxina pertussis (PT): inactivada con formaldehído.
- Hemaglutinina filamentosa (FHA).
- Pertactina (PRN).
- Fimbrias (FIM) 2 y 3.

Se sabe que la vacuna acelular induce una respuesta de linfocitos T sesgada hacia Th2, a diferencia de la infección natural y de la vacuna celular, que inducen una respuesta Th1/Th17.

Se ha propuesto que esto sea una de las razones por las que la protección de la vacuna acelular es menos duradera que la infección natural; la protección, para una pauta de inmunización completa, se ha estimado de 6 a 8 años¹¹. Para la vacuna celular, la duración de la protección tras *una sola dosis* es de 6 a 10 años.

5.2. Las dos vacunas antipoliomielíticas generan cada una tipos de inmunidad protectora diferentes

Existen dos vacunas antipoliomielíticas: la vacuna inactivada (VPI) y la vacuna oral (VPO). A diferencia de lo expuesto para la tosferina, las vacunas para la poliomielitis se desarrollaron casi simultáneamente en la década de 1950 por Jonas E. Salk (1914 – 1995) y Albert B. Sabin (1906 – 1993), respectivamente. La poliomielitis era muy frecuente en los países más desarrollados, afectando especialmente a niños de corta edad en quienes causaba, en ocasiones, secuelas irreversibles. En 1955, se aprobó la primera vacuna antipoliomielítica (VPI), consistente en virus inactivados con formaldehído, administrada en forma de inyección. Apenas en 1960 surgiría la vacuna de virus vivos atenuados (VPO), administrada por vía oral.

Vacuna inactivada

La vacuna inactivada se produce a partir de cepas de poliovirus de cada uno de los serotipos, inactivadas con formaldehído. Contiene, por tanto, virus inactivados, que son *incapaces* de establecer una infección. Se administra por vía parenteral y, al administrarse en tres dosis separadas por varios meses entre sí, confiere protección contra cada uno de los serotipos. Por ser inyectable, proporciona inmunidad *sérica* (IgM, IgG) a los tres tipos de poliovirus, lo que consecuentemente *protege contra la poliomielitis paralítica*.

Sin embargo, el grado de inmunidad *de mucosas* alcanzado es insuficiente para impedir la replicación: el poliovirus puede replicarse en el intestino de un individuo vacunado con VPI y ser eliminado por las heces. Esto supone una limitación en entornos en que la incidencia es elevada y se pretende impedir la transmisión. Por tanto, aunque la VPI protege eficazmente al individuo contra la enfermedad durante, probablemente, toda su vida, no impide que actúe como reservorio³⁵.

Vacuna oral

La vacuna oral contiene cepas *vivas atenuadas* de los tres tipos de poliovirus. Tras la administración oral, las cepas se replican en el tracto gastrointestinal a un nivel suficiente para inducir la generación de anticuerpos neutralizantes: fundamentalmente, IgA. El virus vacunal tiene escasa capacidad para llegar al torrente sanguíneo y multiplicarse en el sistema nervioso central. La vacuna oral otorga una importante ventaja epidemiológica respecto a la inactivada: genera *inmunidad de mucosa intestinal* por lo que, en un contacto subsecuente con el virus, este no se replica en el intestino del vacunado. En consecuencia, el individuo vacunado con VPO *no* actúa como reservorio del patógeno. La protección otorgada por la VPO dura, al igual que la de la VPI, probablemente de por vida. La vacuna oral tiene una segunda ventaja epidemiológica: el virus vacunal puede transmitirse de los individuos vacunados a los contactos próximos no vacunados, por lo que la protección conferida a la población en conjunto aumenta. La vacuna oral es superior a la inactivada en cuanto a inmunidad de grupo se refiere. Sin embargo, se debe mencionar dos limitaciones de la vacuna oral, debidas a su carácter de vacuna atenuada: los riesgos de reversión y de mutación de los virus contenidos en la vacuna.

La reversión del poliovirus vacunal, que da lugar a la llamada *polio paralítica asociada a la vacunación*, ocurre aproximadamente tras una o dos de cada millón de dosis de VPO¹⁵. Se

debe a que una cepa del poliovirus vacunal sufre modificaciones genéticas en el intestino, que aumentan su virulencia. El ínfimo riesgo de parálisis asociada a vacunación existe para el individuo a quien se administra la vacuna y para los contactos no inmunes de dicho individuo, al eliminar éste el virus mutado por las heces. *No* hay brotes asociados: el virus atenuado *no* se transmite para causar otros casos de parálisis³⁵.

Por otro lado, en *muy* raras ocasiones, las cepas de poliovirus pueden sufrir mutaciones genéticas dando lugar a una forma del virus que puede causar parálisis y circular de manera sostenida en la población: esto se denomina *polivirus derivado de la vacuna*. Para que se genere este virus, la cepa vacunal debe circular durante unos doce meses. Por tanto, la escasa cobertura de vacunación es un factor de riesgo para la emergencia de poliovirus derivados de la vacuna. Una población completamente inmunizada está protegida contra los virus derivados de la vacuna.

5.3. Las vacunas para la tosferina han disminuido considerablemente la incidencia de la enfermedad a escala mundial

La introducción de la vacuna celular en los protocolos de inmunización rutinaria de la mayoría de los países desarrollados a lo largo del periodo entre 1940 – 1960 causó, casi

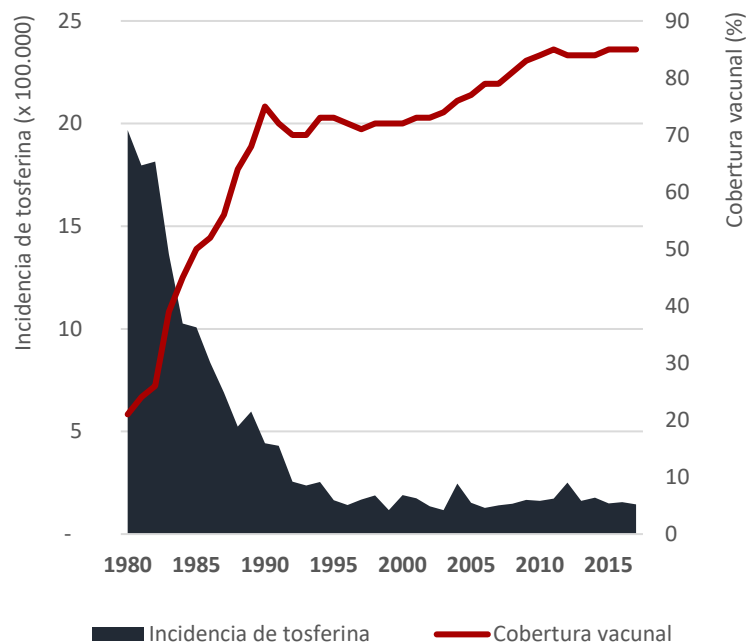


Figura 2. Incidencia anual de tosferina en relación a cobertura vacunal, a nivel mundial. Gráfico: original de este trabajo. Datos: Organización Mundial de la Salud.

inmediatamente, una disminución muy significativa de la incidencia de la enfermedad y con ello de la mortalidad por esta enfermedad.

En 1974, la OMS estableció el Programa Ampliado de Inmunización, que se destinaba a abordar seis enfermedades vacunables, entre ellas, la tosferina. El aumento en la cobertura vacunal trajo entre los años 1980 y 2017 un descenso en el número de casos (Figura 2). En 2017 se reportó 143.963 casos de tosferina a nivel mundial frente a los casi 2 millones de casos que hubo en el año 1980³⁶. En España, la incidencia de tosferina ha disminuido un 95% respecto de la de la era prevacunal (antes de 1965).

5.4. La disponibilidad de dos vacunas diferentes para la poliomielitis ha permitido optimizar los protocolos de inmunización internacionales

Puesto que ninguna de las vacunas es idónea de manera universal, la disponibilidad de dos vacunas diferentes ha permitido adaptar el protocolo a la situación epidemiológica de cada país, perfeccionando la estrategia de eliminación de la poliomielitis. Así, de acuerdo a las recomendaciones de la OMS, los países desarrollados libres de polio emplean la vacuna

inactivada como vacuna de elección. Entre estos países se incluye España, desde el año 2004. Los países no libres de polio, por su parte, emplean la vacuna oral. La selección de una u otra vacuna depende de la situación inmunológica: se emplea vacuna inactivada si el riesgo de polio paralítica asociada a la vacuna oral se estima superior al riesgo de importación de poliovirus. Por el contrario, la vacuna oral se emplea en situaciones en que un brote de poliovirus deba ser controlado.

Además de las ventajas epidemiológicas, la vacuna oral es preferible a la inactivada en zonas endémicas por razones prácticas. La vacuna oral es más barata y más fácil de administrar que la inactivada, lo que facilita su inclusión en campañas de vacunación a escala mundial, incluidos los países de bajos ingresos.

El Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico de la OMS recomendó en 2012 que todos los países introduzcan al menos una dosis de vacuna inactivada en sus rutinas de inmunización. Se ha comprobado que la administración de vacuna inactivada a un individuo que ha sido previamente inmunizado con vacuna oral sí potencia la inmunidad de mucosas. De esta manera, el equilibrio entre evitar la reversión y la mutación de los poliovirus vacunales y prevenir la circulación vírica debida a inmunidad de mucosas insuficiente se consigue con una combinación que optimiza las

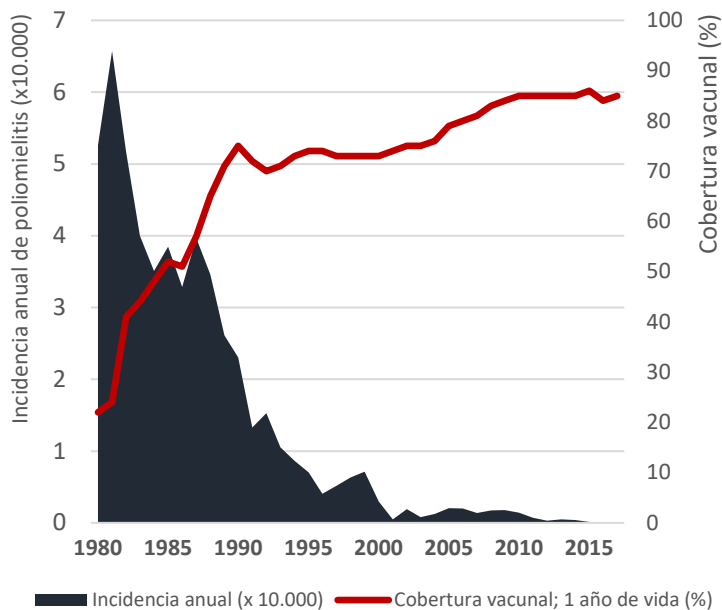


Figura 3. Incidencia de poliomielitis y cobertura vacunal, a nivel mundial. Nota: sólo se incluye en incidencia aquellos casos confirmados, ya sea por diagnóstico de laboratorio, por identificación de un nexo epidemiológico o por diagnóstico clínico. Se excluye todos los casos sospechados no confirmados. Gráfico: original de este trabajo. Datos: Organización Mundial de la Salud.

ventajas de ambas vacunas.

En definitiva, la disponibilidad de dos diferentes vacunas con perfiles particulares de inmunogenicidad y seguridad ha resultado ser clave en el planteamiento de estrategias efectivas para la erradicación de la polio. La consecución de altas coberturas vacunales se asocia con descensos significativos en el número de casos a nivel mundial (Figura 3).

5.5. La introducción de la vacunación acelular se asocia con algunos cambios epidemiológicos en la tosferina

La vacuna celular se comenzó a emplear en la década de 1940. Debido a la preocupación pública, la cobertura vacunal cayó en la década de 1970, con un aumento en la incidencia de la enfermedad. Poco tiempo después, la vacunación se reanudó. En la década de 1980, la vacuna *acelular* sustituiría a la celular en la mayoría de los países industrializados.

Coincidiendo con el cambio de pauta de vacuna celular a acelular, la incidencia de la tosferina ha aumentado lenta y progresivamente. En 2012 se registró un brote con la mayor incidencia de tosferina desde hacía 60 años en EE. UU. y brotes similares ocurrieron en otros países³⁷. Sin embargo, la epidemiología actual de la tosferina no es idéntica a la de la era prevacunal: se ha registrado más frecuencia en adolescentes (9 a 19 años) y,

sorprendentemente, los pacientes que desarrollan tosferina frecuentemente han sido vacunados correctamente de acuerdo al calendario de vacunación.

El resurgimiento de la tosferina se ha atribuido principalmente a la evanescencia de la protección otorgada por la vacuna acelular, pero también a otros factores como 1) la transmisión continuada entre adolescentes y adultos, 2) potenciales cambios antigénicos en las cepas circulantes de la bacteria, 3) la reducción del refuerzo natural debida a la menor circulación de la bacteria y 4) el aumento de los casos declarados debido a una mayor concienciación y mejores técnicas de diagnóstico.

Evanescencia de la protección vacunal

La experiencia en las últimas décadas ha demostrado que la protección otorgada por la vacunación no es tan duradera como se pensaba. La duración de la inmunidad otorgada por una dosis de vacuna acelular se ha estimado en 2 a 4 años³³ y, para una pauta de inmunización completa, la protección es de 6 a 8 años tras la última inmunización¹¹. Para la vacuna celular, la duración de la protección *tras una dosis* es de 6 a 10 años. Esto permitiría explicar por qué la enfermedad ha pasado a presentarse progresivamente en individuos de más avanzada edad, coincidiendo en la evanescencia de la protección vacunal. Por otro lado, adolescentes y adultos pueden contraer una infección asintomática, actuar como reservorios y transmitir la infección a recién nacidos y otros grupos vulnerables¹². Es preciso mencionar que la infección natural no confiere protección inmunitaria de por vida.

Transmisión continuada entre adolescentes y adultos

Existen evidencias suficientes para afirmar que ni la vacuna celular ni la acelular impiden el estado de portador sano³⁸. Los individuos vacunados pueden actuar como reservorios del patógeno, lo que hace que el control epidemiológico sea más difícil. Para proteger a los bebés que no pueden ser vacunados, se ha planteado la “estrategia del nido”, es decir, vacunar a los contactos cercanos del bebé para evitar que estos le transmitan la enfermedad³⁹. Por otro lado, se recomienda vacunar a las mujeres embarazadas durante el tercer trimestre de embarazo. Los anticuerpos maternos atraviesan la barrera transplacentaria para llegar al feto, resultando en títulos significativos de anticuerpos en el bebé de un mes de edad. Actualmente esta protección combinada, la estrategia del nido y la inmunización materna, se ha demostrado eficaz para prevenir la tosferina en recién nacidos³⁹.

Cambios antigénicos en *B. pertussis*

Los cambios antigénicos en la bacteria ponen de relieve, de nuevo, su adaptabilidad a las características de su hospedador. Varios estudios han demostrado una divergencia antigénica entre las cepas vacunales y las cepas circulantes, que indican la adaptación del patógeno al nuevo entorno generado tras la introducción de la vacunación. Esta divergencia se observa tanto para las vacunas celulares como para las acelulares⁴⁰. Se ha descubierto en los últimos años aislados clínicos que no expresan alguno de los componentes de las vacunas acelulares.

Pérdida de la protección por reexposición al patógeno

Tras una primoinfección, el sistema inmunitario de un individuo responde ante concentraciones menores de antígeno que el de uno *naïve*. Se ha hipotetizado que, en la era prevacunal, la inmunidad de grupo se mantenía debido a que la inmunidad de los adolescentes y adultos se potenciaba por la reexposición al patógeno. Tras la introducción de la vacunación, la escasa circulación patogénica permite que se pierda la inmunidad antes de la reexposición⁴².

Mayor concienciación y declaración de casos

El aumento de incidencia en países con alta cobertura vacunal se ha atribuido a una mayor declaración de los casos debida a mayor concienciación. La vigilancia en base a admisiones hospitalarias es menos sensible a este efecto. Puesto que las tendencias en casos declarados se corresponden con tendencias en hospitalizaciones, el incremento en incidencia parece deberse a cambios epidemiológicos⁴⁰.

Mejores técnicas diagnósticas

Tradicionalmente, la confirmación diagnóstica se realizaba mediante cultivo. Este método es poco sensible; especialmente, en la infección avanzada. En la década de 1880, se desarrolló el método de serología ELISA³. Más recientemente, la técnica de PCR³, más sensible, reemplazó al cultivo.

En conclusión, el incremento de la incidencia de tosferina supone un reto de salud pública, debido al riesgo de transmisión a recién nacidos. La reemergencia de tosferina plantea dos retos: a corto plazo, la implementación de estrategias eficaces para evitar la morbilidad en la población más vulnerable; a largo plazo, el desarrollo de una vacuna más segura y eficaz.

5.6. La introducción de la vacunación sistemática ha posibilitado la eliminación de la poliomielitis

Las dos vacunas para la poliomielitis se desarrollaron alrededor de 1960 en Estados Unidos. La poliomielitis era entonces muy frecuente en los países más desarrollados, afectando especialmente a niños de corta edad. En 1951, el estadounidense J. E. Salk desarrolló la primera vacuna para la poliomielitis: la vacuna inactivada (VPI). Se aprobó en 1955 en EE. UU. En 1960, su compatriota A. B. Sabin desarrolló una vacuna de virus vivos administrada por vía oral (VPO). Esta vacuna reemplazaría a la vacuna inactivada en el calendario de vacunación norteamericano. La vacunación hizo caer marcadamente la incidencia anual de poliomielitis: apenas una o dos décadas más tarde, se registraría el último caso no importado (1972).

La vacunación antipoliomielítica se introdujo no solamente en EE. UU., sino en la mayoría de países desarrollados. En España, se usó la vacuna VPI entre los años 1959 y 1963, y en

este último se realizó una campaña de vacunación de niños con la VPO. Cuando se introdujese, en 1975, el primer calendario sistemático de vacunación, se incluiría en él la vacuna VPO. El

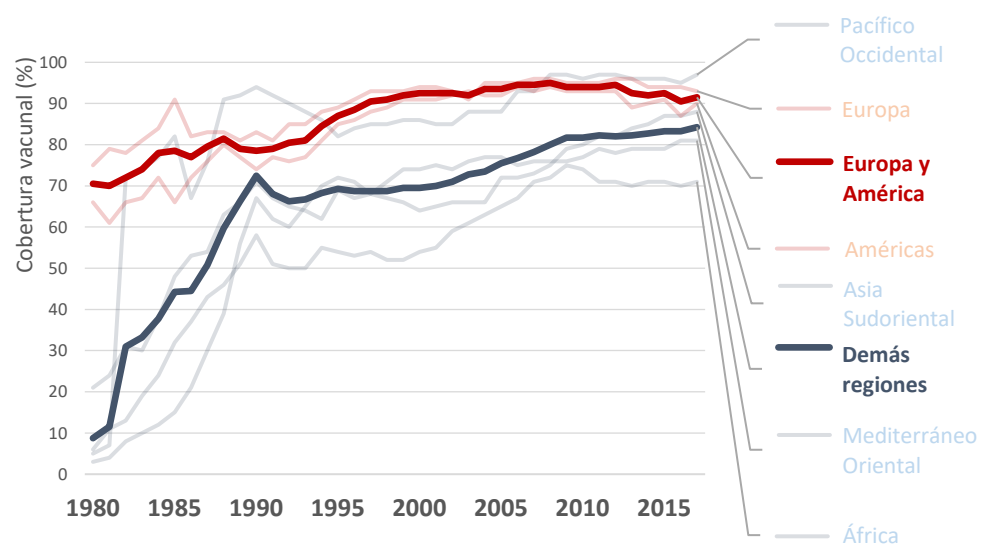


Figura 4. Cobertura de vacunación antipoliomielítica en distintas regiones geográficas. Gráfico: original de este trabajo. Datos: Organización Mundial de la Salud.

³ ELISA: *enzyme-linked immunosorbent assay* o ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas.

PCR: *polymerase chain reaction* o reacción en cadena de la polimerasa.

efecto de la vacunación se apreció rápidamente: apenas en 1988, se registraría el último caso endémico de polio⁴³. En 2004, tras declarar en 2002 la región europea de la OMS como libre de polio, se cambió VPO por VPI en el calendario de vacunación español.

En suma, la introducción de la vacunación antipoliomielítica en la década de 1960 en la mayoría de países industrializados (América del Norte y Europa, principalmente) redujo notablemente la incidencia. El alcance de altas coberturas vacunales en otras regiones mundiales llegaría algunos años después (Figura 4).

En 1974, la Asamblea Mundial de la Salud creó el Programa Ampliado de Inmunización, cuyo objetivo era favorecer el acceso a las vacunas de los niños alrededor de mundo. La poliomiélitis (VPO) fue incluida en este programa, como también lo fue la tosferina. En 1988, la Asamblea Mundial de la Salud fijó como objetivo la erradicación global de la poliomiélitis, inaugurando la *Global Polio Eradication Initiative* (GPEI). Se recomendó a *todos* los países la introducción de la VPO en sus calendarios de vacunación, de acuerdo a: su facilidad de administración, la inducción de inmunidad sérica y de mucosas, su bajo coste y su potencial para inmunizar indirectamente a los contactos del vacunado. Los esfuerzos de la OMS tuvieron resultado: en 2015, se certificó la erradicación de poliovirus de tipo 2. Tras este logro, la GPEI coordinó en 2016 la retirada simultánea de todas las vacunas VPO trivalentes, reemplazadas por VPO bivalente.

El resultado de los esfuerzos de vacunación ha sido un notable incremento de la cobertura vacunal a nivel mundial. En global, se observa una disminución del número de casos, en más de un 99%: de unos 350.000 casos estimados en más de 125 países endémicos en 1988, a 33 casos reportados en 2018 (OMS, 2019) en tres países endémicos: Afganistán, Nigeria y Pakistán. Se observa una correlación negativa a nivel mundial entre cobertura vacunal en población de un año de vida (tercera dosis de polio) e incidencia de poliomiélitis. La poliomiélitis se encuentra actualmente muy próxima a la erradicación.

6. Conclusiones

El resultado de la existencia de dos vacunas para la tosferina y para la poliomiélitis es diferente. La vacuna acelular frente a la tosferina surge para reemplazar a la vacuna celular tras comprobar la influencia de la opinión pública sobre su seguridad en la efectividad de una medida de inmunización eficaz.

Por otro lado, las vacunas antipoliomielíticas, desarrolladas casi simultáneamente, se han utilizado como métodos de inmunización alternativos, resultando ser herramientas complementarias en el control de la poliomiélitis. Su existencia permite la optimización de estrategias de inmunización internacionales de acuerdo a situaciones epidemiológicas.

Así, las vacunas han marcado un antes y un después en el control de ambas enfermedades infecciosas. La vacuna celular contra la tosferina disminuyó notablemente la morbilidad y la mortalidad asociadas a la enfermedad. El desarrollo de vacunas acelulares, por su parte, logró recuperar la confianza de la población tras un importante descenso en cobertura vacunal. La utilización de ambas ha evitado numerosos casos de tosferina al tiempo que ha ampliado nuestro conocimiento científico. Hoy conocemos las limitaciones de la vacunación relacionadas con la vacuna, con el patógeno y con el entorno. Esto plantea un nuevo reto científico: el desarrollo de vacunas más eficaces y seguras.

La vacunación frente a la poliomiélitis causó un marcado descenso en la incidencia de la enfermedad, permitiendo disminuir los casos de muerte y las secuelas irreversibles asociadas a la infección. La existencia de una vacunal oral que impide la transmisión del virus ha

favorecido el control epidemiológico de la enfermedad. El serotipo 2 de poliovirus se ha eliminado por completo, y en los próximos años se podría alcanzar la erradicación de la poliomielitis.

Sin duda, la vacunación marca un antes y un después en las enfermedades. En este sentido es importante destacar la influencia que los esfuerzos de coordinación por parte de organismos internacionales tienen en el éxito de las campañas y los protocolos de inmunización tanto en la poliomielitis como en la tosferina. Finalmente resaltar cómo, en el caso concreto de la poliomielitis, los resultados son tan positivos que en unos pocos años se podrá hablar de la segunda enfermedad erradicada de la Historia tras la viruela.

7. Bibliografía

1. Diavatopoulos DA, Cummings CA, Schouls LM, Brinig MM, Relman DA, Mooi FR. *Bordetella pertussis*, the causative agent of whooping cough, evolved from a distinct, human-associated lineage of *B. bronchiseptica*. *PLoS Pathog.* 2005;1(4):0373-0383. doi:10.1371/journal.ppat.0010045
2. Mangmool S, Kurose H. Gi/o protein-dependent and -independent actions of pertussis toxin (ptx). *Toxins (Basel)*. 2011;3(7):884-899. doi:10.3390/toxins3070884
3. Locht C, Coutte L, Mielcarek N. The ins and outs of pertussis toxin. *FEBS J.* 2011;278(23):4668-4682. doi:10.1111/j.1742-4658.2011.08237.x
4. Schaeffer LM, McCormack FX, Wu H, Weiss AA. *Bordetella pertussis* Lipopolysaccharide Resists the Bactericidal Effects of Pulmonary Surfactant Protein A. *J Immunol.* 2014;173(3):1959-1965. doi:10.4049/jimmunol.173.3.1959
5. Luker KE, Collier JL, Kolodziej EW, Marshall GR, Goldman WE. *Bordetella pertussis* tracheal cytotoxin and other muramyl peptides: distinct structure-activity relationships for respiratory epithelial cytopathology. *Proc Natl Acad Sci.* 2006;90(6):2365-2369. doi:10.1073/pnas.90.6.2365
6. Zlomy M. Rediscovering Pertussis. *Front Pediatr.* 2016;4(June):1-10. doi:10.3389/fped.2016.00052
7. Sun L, Ye RD. Role of G protein-coupled receptors in inflammation. *Acta Pharmacol Sin.* 2012;33(3):342-350. doi:10.1038/aps.2011.200
8. Damiani MT, Colombo MI. Involvement of heterotrimeric G proteins in phagocytosis and recycling from the phagosomal compartment. *Exp Cell Res.* 2001;271(1):189-199. doi:10.1006/excr.2001.5354
9. Cundell DR, Kanthakumar K, Taylor GW, et al. Effect of tracheal cytotoxin from *Bordetella pertussis* on human neutrophil function in vitro. *Infect Immun.* 1994;62(2):639-643.
10. Xu Q, Cotter PA, Stibitz S, et al. Pertactin Is Required for *Bordetella* Species To Resist Neutrophil-Mediated Clearance. *Infect Immun.* 2010;78(7):2901-2909. doi:10.1128/iai.00188-10
11. Fedele G, Bianco M, Ausiello CM. The virulence factors of *Bordetella pertussis*: Talented modulators of host immune response. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2013;61(6):445-457. doi:10.1007/s00005-013-0242-1
12. Ebell MH. Clinical Diagnosis of *Bordetella pertussis* Infection: A Systematic Review. *J Am Board Fam Med.* 2017;30(5):682-682. doi:10.3122/jabfm.2017.05.170318
13. Carbonetti NH. Pertussis toxin and adenylate cyclase toxin: key virulence factors of *Bordetella pertussis* and cell biology tools. *Futur Microbiol.* 2010;5(March):455-469.

- doi:10.2217/fmb.09.133.Pertussis
14. Moreno D. Tos Ferina Aeped. 2014;(1).
 15. Nathanson N, Kew OM. From emergence to eradication: The epidemiology of poliomyelitis deconstructed. *Am J Epidemiol.* 2010;172(11):1213-1229. doi:10.1093/aje/kwq320
 16. Bowers JR, Readler JM, Sharma P, Excoffon KJDA. Poliovirus Receptor: More than a simple viral receptor. *Virus Res.* 2017;242:1-6. doi:10.1016/j.virusres.2017.09.001
 17. Brandstadter JD, Yang Y. Natural killer cell responses to viral infection. *J Innate Immun.* 2011;3(3):274-279. doi:10.1159/000324176
 18. Cella M, Salio M, Sakakibara Y, Langen H, Julkunen I, Lanzavecchia A. Maturation, activation, and protection of dendritic cells induced by double-stranded RNA. *J Exp Med.* 1999;189(5):821-829. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10049946><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2192946>.
 19. Deitz SB, Dodd DA, Cooper S, Parham P, Kirkegaard K. MHC I-dependent antigen presentation is inhibited by poliovirus protein 3A. *Proc Natl Acad Sci.* 2002;97(25):13790-13795. doi:10.1073/pnas.250483097
 20. Dotzauer A. Innate and adaptive immune responses against picornaviruses and their counteractions: An overview. *World J Virol.* 2012;1(3):91. doi:10.5501/wjv.v1.i3.91
 21. Ratajczak W, Niedźwiedzka-Rystwej P, Tokarz-Deptuła B, Deptuła W. Immunological memory cells. *Cent Eur J Immunol.* 2018;43(2):194-203. doi:10.5114/ceji.2018.77390
 22. Robertson S. The Immunological Basis for Immunization Series Poliomyelitis GLOBAL PROGRAMME FOR VACCINES AND IMMUNIZATION. *Immunol Basis Immun Ser.* 2005:1-21.
 23. CDC. What Is Polio? <https://www.cdc.gov/polio/about/index.htm>. Published 2017.
 24. NOMOTO A. Molecular aspects of poliovirus pathogenesis. *Proc Japan Acad Ser B.* 2007;83(8):266-275. doi:10.2183/pjab.83.266
 25. Lévêque N, Semler BL. A 21st Century Perspective of Poliovirus Replication. *PLOS Pathog.* 2015;11(6):e1004825. doi:10.1371/journal.ppat.1004825
 26. Taylor S. After polio: Imagining, planning, and delivering a world beyond eradication. *Heal Place.* 2018;54(April):29-36. doi:10.1016/j.healthplace.2018.09.006
 27. Peña-Rey I, Martínez de Aragon MV. Situación de la tos ferina en España 2009. 2009:1-28.
 28. Cherry JD. Historical Review Of Pertussis And The Classical Vaccine. *J Infect Dis.* 2011;174(Supplement 3):S259-S263. doi:10.1093/infdis/174.supplement_3.s259
 29. Security S. *Vaccinating Britain. Pertussis.*; 1974.
 30. Fedele G, Cassone A, Ausiello CM ari. T-cell immune responses to *Bordetella pertussis* infection and vaccination. *Pathog Dis.* 2015;73(7):1-9. doi:10.1093/femspd/ftv051
 31. Álvarez Hayes J. Biotecnología y vacunas. Proteómica aplicada a la identificación de factores de virulencia e inmunógenos presentes en el fenotipo infectante de *Bordetella pertussis*. 2013:241. doi:http://hdl.handle.net/10915/30959
 32. Antunes S, Peters B, Invest JC, et al. Th1/Th17 polarization persists following whole-cell pertussis vaccination despite repeated acellular boosters. *J Clin Invest.* 2018;128(9):3853-3865.
 33. Cofré J. Vacunas anti-pertussis: acelular versus celular. ¿Acaso un regreso al pasado? *Rev Chil infectología.* 2015;32(5):559-563. doi:10.4067/s0716-10182015000600010
 34. Who Trs 979. Annex 4. Recommendations to assure the quality , safety and efficacy of

- acellular pertussis vaccines. 2013;(878):189-240.
35. Parker EPK, Molodecky NA, Pons-Salort M, O'reilly KM, Grassly NC. Impact of inactivated poliovirus vaccine on mucosal immunity: Implications for the polio eradication endgame. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14(8):1113-1123. doi:10.1586/14760584.2015.1052800
 36. WHO | Pertussis. WHO. https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis/en/. Published 2018. Accessed May 1, 2019.
 37. Cherry JD. Epidemic Pertussis in 2012 — The Resurgence of a Vaccine-Preventable Disease. *N Engl J Med*. 2012:785-787.
 38. Fedele, Giorgio; Cassone, Antonio; Ausiello CM. Live pertussis vaccines: will they protect against carriage and spread of pertussis? *Clin Microbiol Infect*. 2016;(22). [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(16\)30181-1/pdf](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(16)30181-1/pdf).
 39. Suryadevara M, Domachowske JB. Prevention of pertussis through adult vaccination. *Hum Vaccines Immunother*. 2015;11(7):1744-1747. doi:10.1080/21645515.2015.1038442
 40. Berbers GAM, de Greeff SC, Mooi FR. Improving pertussis vaccination. *Hum Vaccin*. 2009;5(7):497-503. doi:10.4161/hv.8112
 41. Mooi FR. *Bordetella pertussis* and vaccination: The persistence of a genetically monomorphic pathogen. *Infect Genet Evol*. 2010;10(1):36-49. doi:10.1016/j.meegid.2009.10.007
 42. Lavine JS, King AA, Bjornstad ON. Natural immune boosting in pertussis dynamics and the potential for long-term vaccine failure. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;108(17):7259-7264. doi:10.1073/pnas.1014394108
 43. Perea NL, Sanz MC, Viarce M De, Mier T De, Martínez BF, Calles JM. Vigilancia de la Parálisis Flácida Aguda y Vigilancia de Enterovirus Año 2017. 2017:1-11.
 44. Kline JM, Lewis WD, Smith EA, Tracy LR, Moerschel SK. Pertussis: A reemerging infection. *Am Fam Physician*. 2013;88(8):507-514.