

### Influencia de la vacunación temprana en el riesgo de tos ferina en menores de un año

Tan graves pueden ser los síntomas de tos ferina, que dos terceras partes de los menores de un año afectados acaban hospitalizados, de lo cual se desprende que aquellos factores que determinan un mayor riesgo de contraer tos ferina también podrían verse asociados con un mayor riesgo de hospitalización. En países como Nueva Zelanda, este último es de cinco a diez veces mayor que en países como Estados Unidos, Gales e Inglaterra. En vista de la situación, un grupo de investigadores neozelandeses ha realizado un estudio a fin de determinar si la inmunización temprana contra la tos ferina reduce el riesgo de que un niño menor de un año ingrese al hospital.

Durante la epidemia de tos ferina de 1995–1997, los investigadores reunieron a un grupo de casos (definidos como episodios de tos paroxística de más de dos semanas de duración con estridor inspiratorio o vómitos al toser) y a un grupo de testigos (98 menores de un año con tos pero con cultivos negativos a *Bordetella pertussis* y sin positividad a ADN en muestras de secreción nasofaríngea sometidas a la reacción en cadena de la polimerasa [RCP]). El estado de inmunización de cada niño fue investigado mediante un interrogatorio a los padres o personas responsables y confirmado mediante una búsqueda en los registros médicos. Se consideró atrasada una dosis de vacuna que se hubiese administrado más de 30 días después de la fecha en que debió ponerse. Se realizó un análisis de regresión logística para calcular el riesgo de tos ferina asociado con un atraso de la vacunación y determinar la asociación entre características del niño, de la madre y del hogar.

Hubo 179 menores de un año con un diagnóstico de tos ferina al egresar del hospital, y de ellos 97 (54%) fueron inscritos en el estudio. Los testigos no se parearon con los casos, pero se tomaron medidas para asegurarse de que fueran representativos de la población de niños con tos por causas ajenas a *B. pertussis*. A 95 de los 97 niños se les tomaron muestras de secreción nasofaríngea que fueron cultivadas y sometidas a la RCP en 83 de los casos.

Hubo 32 niños con positividad a *B. pertussis* (34%) en cultivos, 73 con positividad en la RCP (75%) y 76 con positividad en ambos (80%). Los niños con tos ferina eran más jóvenes que los testigos, tenían madres con menos escolaridad y vivían en hogares muy pobres con mayor hacinamiento. No hubo ninguna diferencia entre grupos en lo que respecta a otras características del niño (edad gestacional, peso al nacer, grupo étnico, y modo de lactancia) ni de la madre (hábito tabáquico, estado civil, edad).

Se detectó una asociación directa entre un atraso de la vacunación (bien fuese de la primera, segunda o tercera dosis o de cualquier combinación de ellas) y el riesgo de hospitalización (razón de posibilidades [RP]: 4,50) por tos ferina específicamente; dicho atraso no se asoció con un mayor riesgo de hospitalización por cualquier enfermedad respiratoria aguda. Al examinar cada dosis por separado, se determinó que el mayor riesgo estaba asociado con un atraso de la tercera dosis (RP: 6,09). La asociación se sostuvo aun cuando se incluyeron en el modelo todas las variables relacionadas con el niño, la madre y el hogar (RP: 6,13). En resumen, estos resultados resaltan la importancia de observar rigurosamente el itinerario de vacunación recomendado para las tres dosis de vacuna, que deben administrarse a las 6 semanas, 3 meses y 5 meses de edad. (Grant CC et al. Delayed immunisation and risk of pertussis in infants: unmatched case-control study. *BMJ* 2001;326: 852–853.)

efecto en la incidencia de la enfermedad pulmonar en personas adultas, la cual explica casi toda la epidemia actual en zonas endémicas. Si se tiene en cuenta que la tuberculosis ocasiona alrededor de 2 millones de defunciones anuales, hay una necesidad urgente de mejorar la eficacia de la vacuna.

Uno de los genes de *Mycobacterium tuberculosis* que se suprimen para reducir la virulencia del microorganismo es ESAT-6 (por *early secretory antigenic target*). Este gen codifica la producción de una proteína secretada cuya función aún se desconoce pero que estimula una intensa respuesta inmunitaria de tipo celular. De hecho, la ausencia de esta proteína de la vacuna BCG ha permitido que este antígeno se use para distinguir entre la presencia de infección por *M. tuberculosis* y el efecto

de la vacunación con la BCG. Asimismo, la respuesta inmunitaria que desencadena la proteína ESAT-6 es indicio de protección contra la tuberculosis. Esto implica que la presencia de la proteína es un marcador de enfermedad así como de inmunidad. Otra proteína secretada que se asocia con la virulencia y que no está presente en la BCG es la llamada CFP-10 (por *culture filtrate protein*).

Un grupo de investigadores encabezado por Alexander Pym del Instituto Pasteur en París, Francia, se propuso mejorar la inmunogenia y capacidad protectora de dos vacunas a base de *M. tuberculosis* atenuado que se usan en la actualidad. Para lograrlo, jugaron con diferentes constructos dotados de los genes (*esxA* y *esxB*, respectivamente) que codifican la ESAT-6 y la CFP-10 más algunos de los genes que los rodean. Solamente cuando reinsertaron todo el locus suprimido, que se compone de un mínimo de 11 genes, lograron conseguir la secreción completa de los dos antígenos y la consiguiente respuesta inmunitaria a

ESAT-6 sin un aumento de la patogenia. Otro hallazgo importante del estudio es que la secreción de ESAT-6 (y quizá de CFP-10) es esencial para lograr una respuesta inmunitaria celular de máxima intensidad, si bien otras proteínas codificadas por genes del locus RD-1 contribuyen en menor medida. A partir de estos resultados cabe concluir que los genes que circundan a *esxA* y *esxB* codifican el aparato secretor de *M. tuberculosis* y que la re inserción del locus RD-1 entero mejora la eficacia de la vacuna y debe practicarse en toda vacuna nueva obtenida por recombinación génica, aunque sea necesario conseguir la atenuación del bacilo por medio de una mutación compensatoria. Es preciso advertir, sin embargo, que las vacunas recombinantes estudiadas confirieron mayor protección contra la infección del bazo que contra la del pulmón cuando se compararon con la BCG. (Pym AS et al. Recombinant BCG exporting ESAT-6 confers enhanced protection against tuberculosis. Nature Med 2003. Publicado el 14 de abril de 2003 en [www.nature.com/nm/aop/](http://www.nature.com/nm/aop/).)