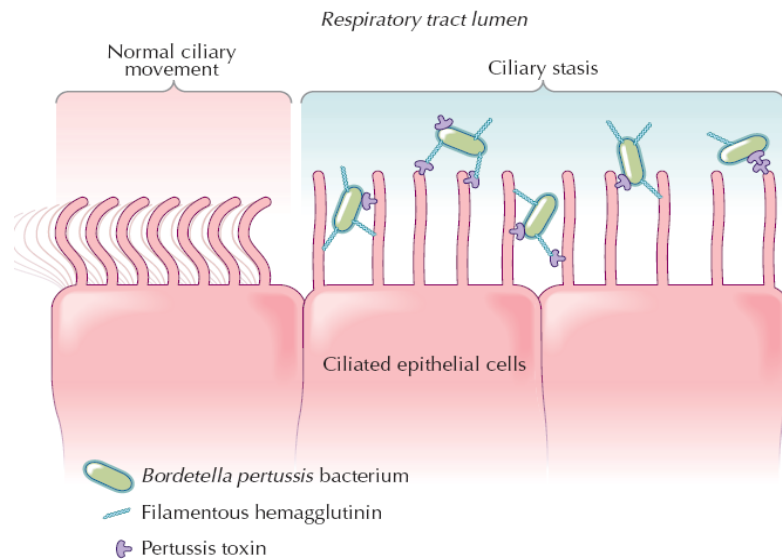


# Reemergència de la tos ferina

## Paper dels adults com a transmissors de la infecció



Magda Campins Martí

*XXI Jornades de la Societat Catalana de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica.  
Vall de Núria, octubre 2012*

# Magda Campins Martí

## *Potencial conflicto de intereses*

- Investigador en ensayos clínicos con vacunas:
  - GlaxoSmithKline
  - Sanofi-Pasteur MSD
- Ponente en eventos científicos esponsorizados por:
  - Sanofi Pasteur MSD
  - Wyeth/Pfizer
  - GlaxoSmithKline
  - Esteve
  - Novartis

- Reemergencia de la tos ferina. Causas
- Tos ferina en adolescentes y adultos. Papel en la transmisión de la infección
- Necesidad de nuevas estrategias vacunales

# Impact of Vaccines in the 20<sup>th</sup> & 21<sup>st</sup> Centuries

## Comparison of 20<sup>th</sup> Century Annual Morbidity & Current Morbidity

Disease	20 <sup>th</sup> Century Annual Morbidity*	2010 Reported Cases <sup>†</sup>	% Decrease
Smallpox	29,005	0	100%
Diphtheria	21,053	0	100%
Pertussis	200,752	21,291	89%
Tetanus	580	8	99%
Polio (paralytic)	16,316	0	100%
Measles	530,217	61	>99%
Mumps	162,344	2,528	98%
Rubella	47,745	6	>99%
CRS	152	0	100%
<i>Haemophilus influenzae</i> (<5 years of age)	20,000 (est.)	270 (16 serotype b and 254 unknown serotype)	99%

### Sources:

\* JAMA. 2007;298(18):2155-2163

† CDC. *MMWR* January 7, 2011;59(52);1704-1716. (Provisional *MMWR* week 52 data)



# **PATRÓN EPIDEMIOLÓGICO DE LA TOS FERINA - Situación actual -**

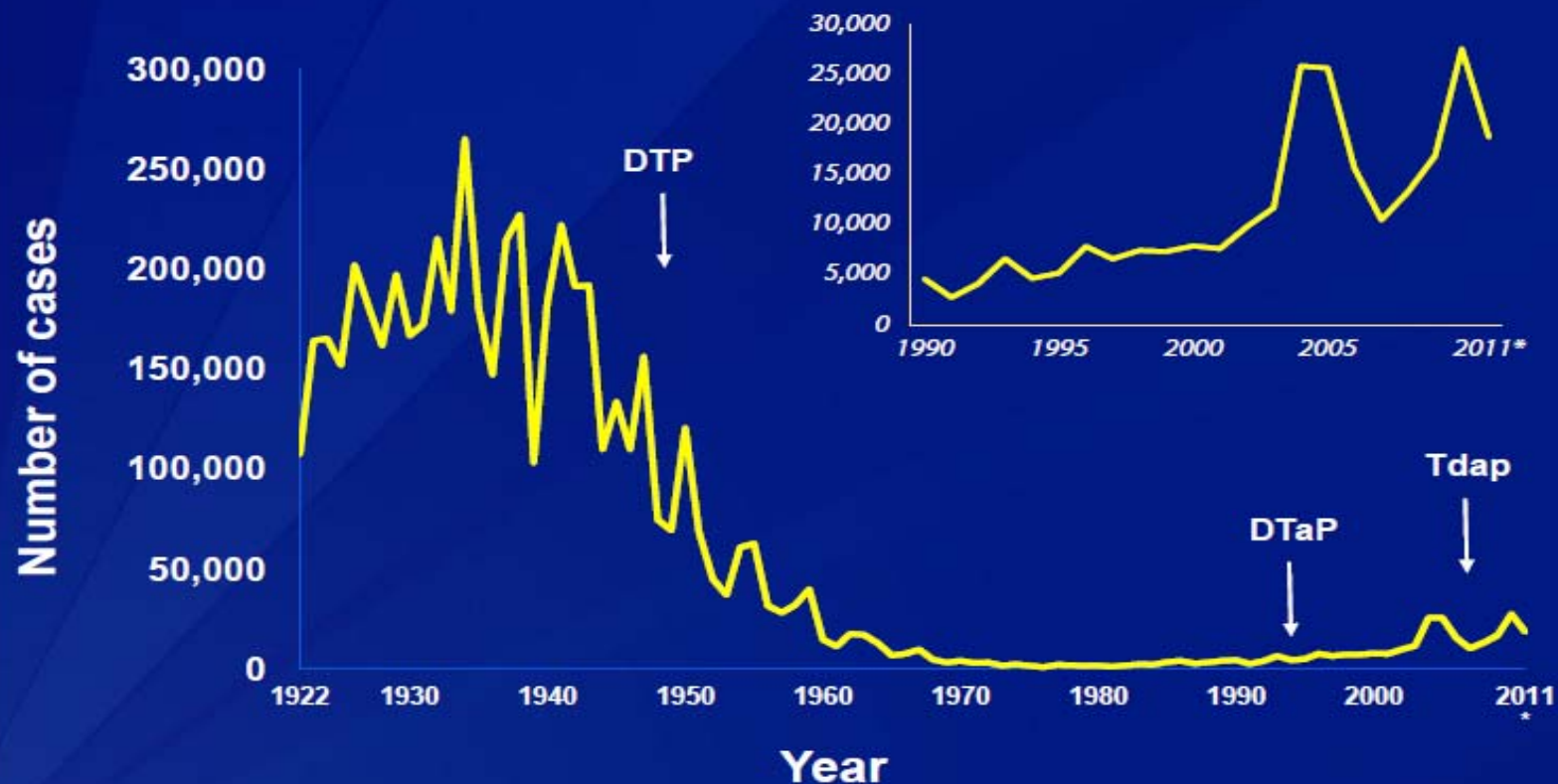
1. Resurgimiento de la enfermedad en muchos países
2. Aumento de la incidencia en adolescentes y adultos
3. Incremento del número de casos en lactantes < 6 meses

# Epidemic Pertussis in 2012 — The Resurgence of a Vaccine-Preventable Disease

James D. Cherry, M.D.

N ENGL J MED 367;9 NEJM.ORG AUGUST 30, 2012

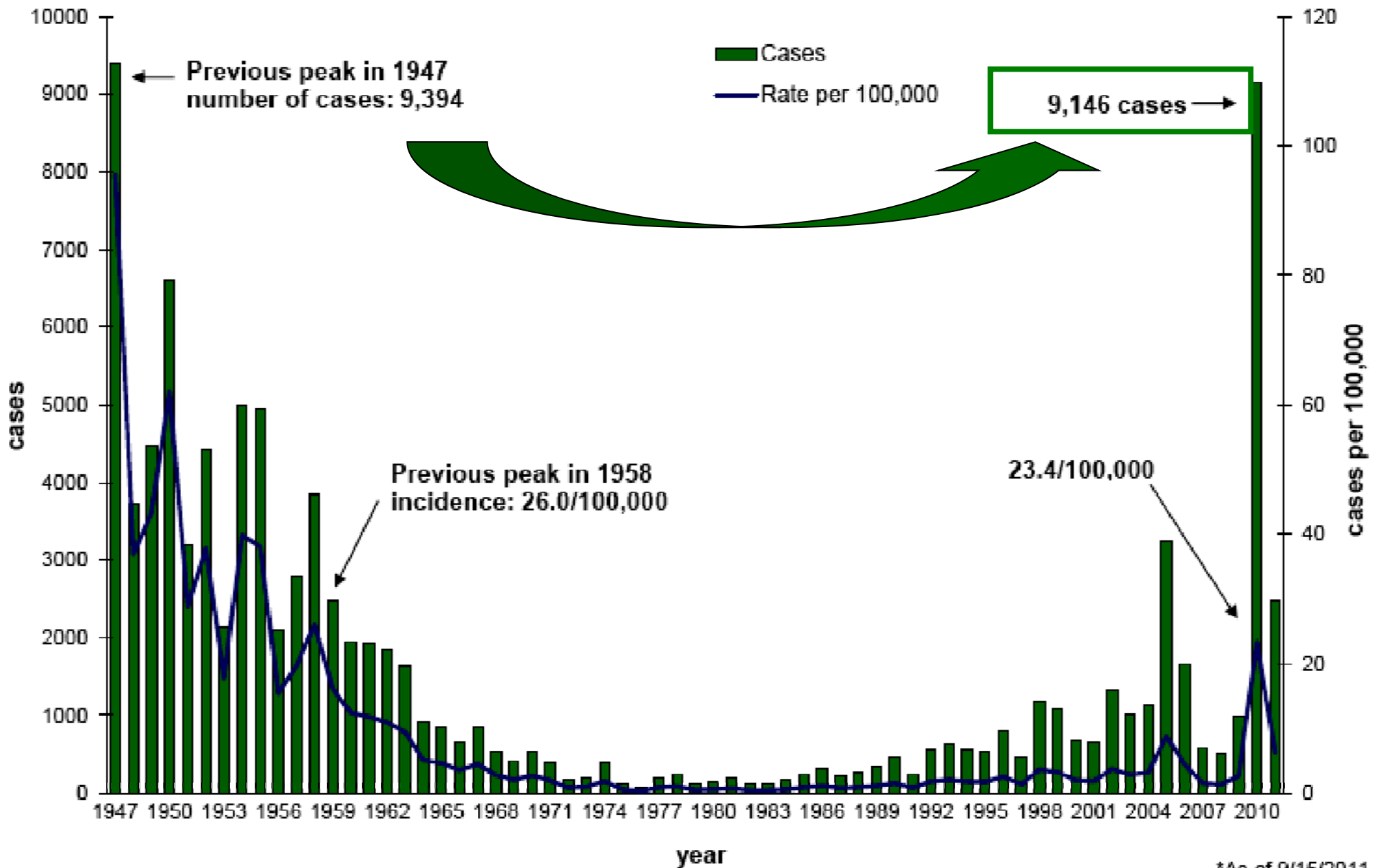
## Reported NNDSS pertussis cases: 1922-2011\*



\*2011 data have not been finalized and are subject to change. 2011 data were accessed on July 5, 2012.

SOURCE: CDC, National Notifiable Diseases Surveillance System and Supplemental Pertussis Surveillance System and 1922-1949, passive reports to the Public Health Service

Figure 3. Number of reported pertussis cases by year of onset -- California, 1947-2011\*



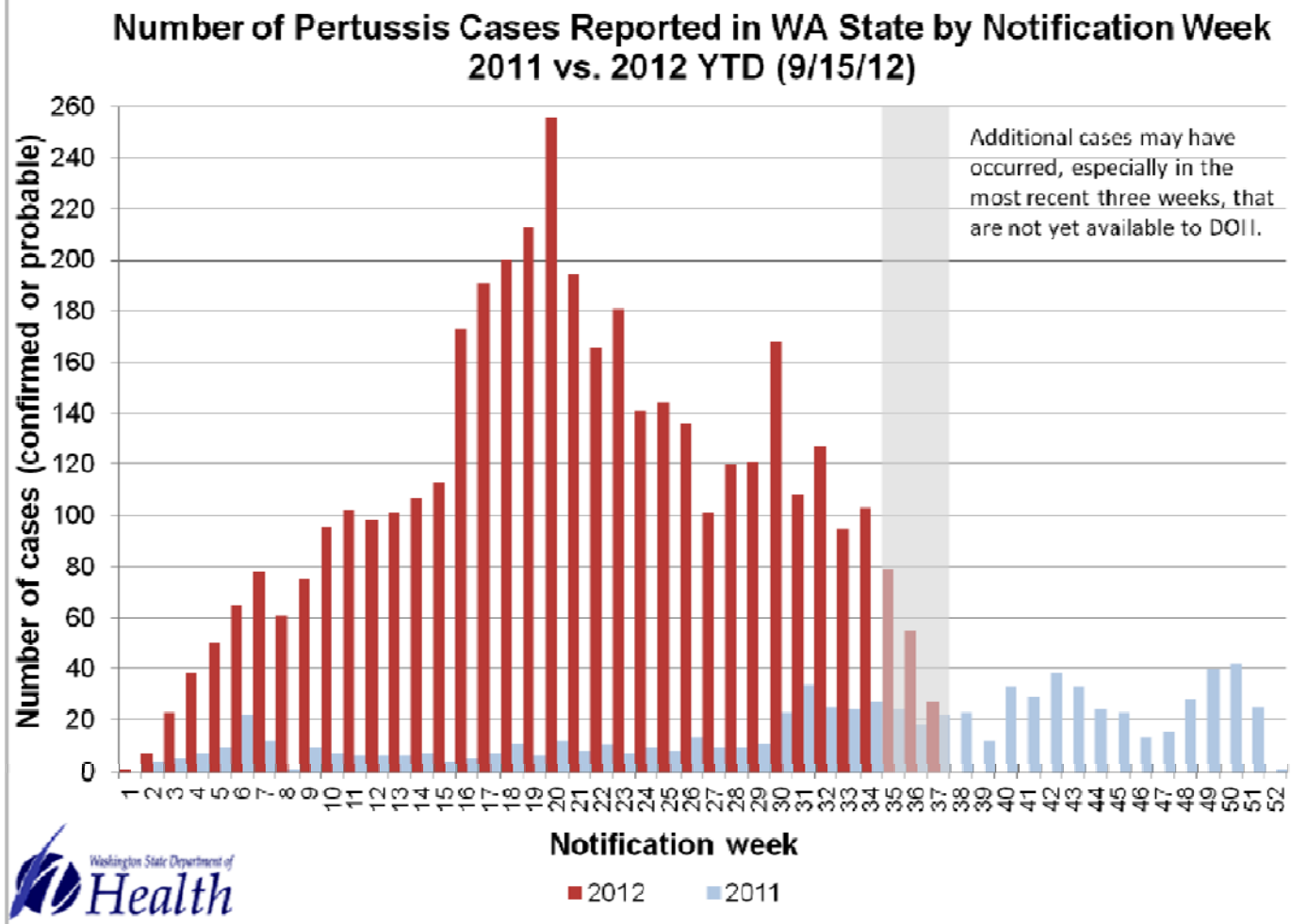
\*As of 9/15/2011

# El estado de Washington, EEUU, registra una importante epidemia de tos ferina



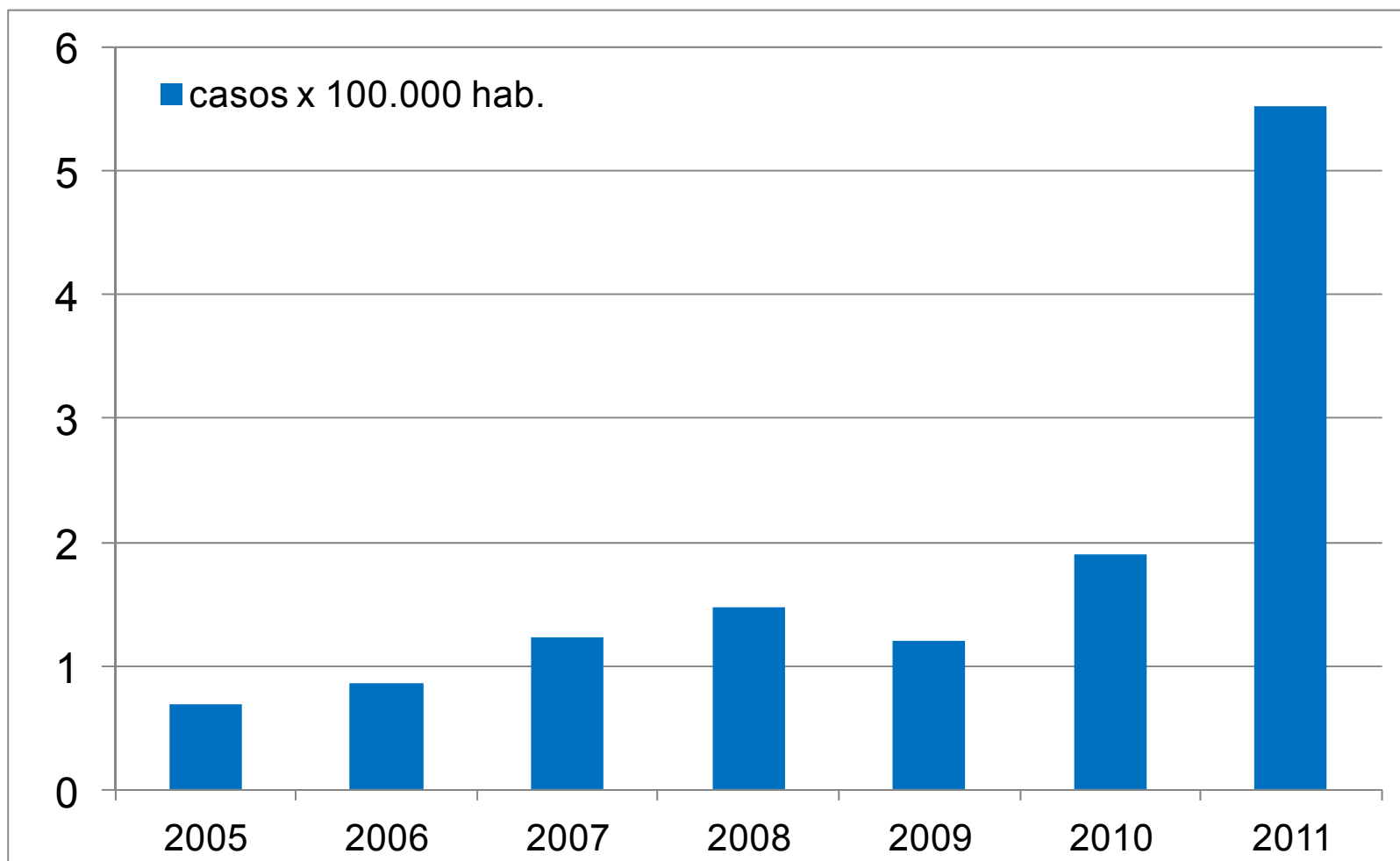
04/05/2012 - 14:32

4,115 cases reported statewide through week 37, compared to 427 reported cases in 2011





# Incidencia de tos ferina (España, 2005-2011)

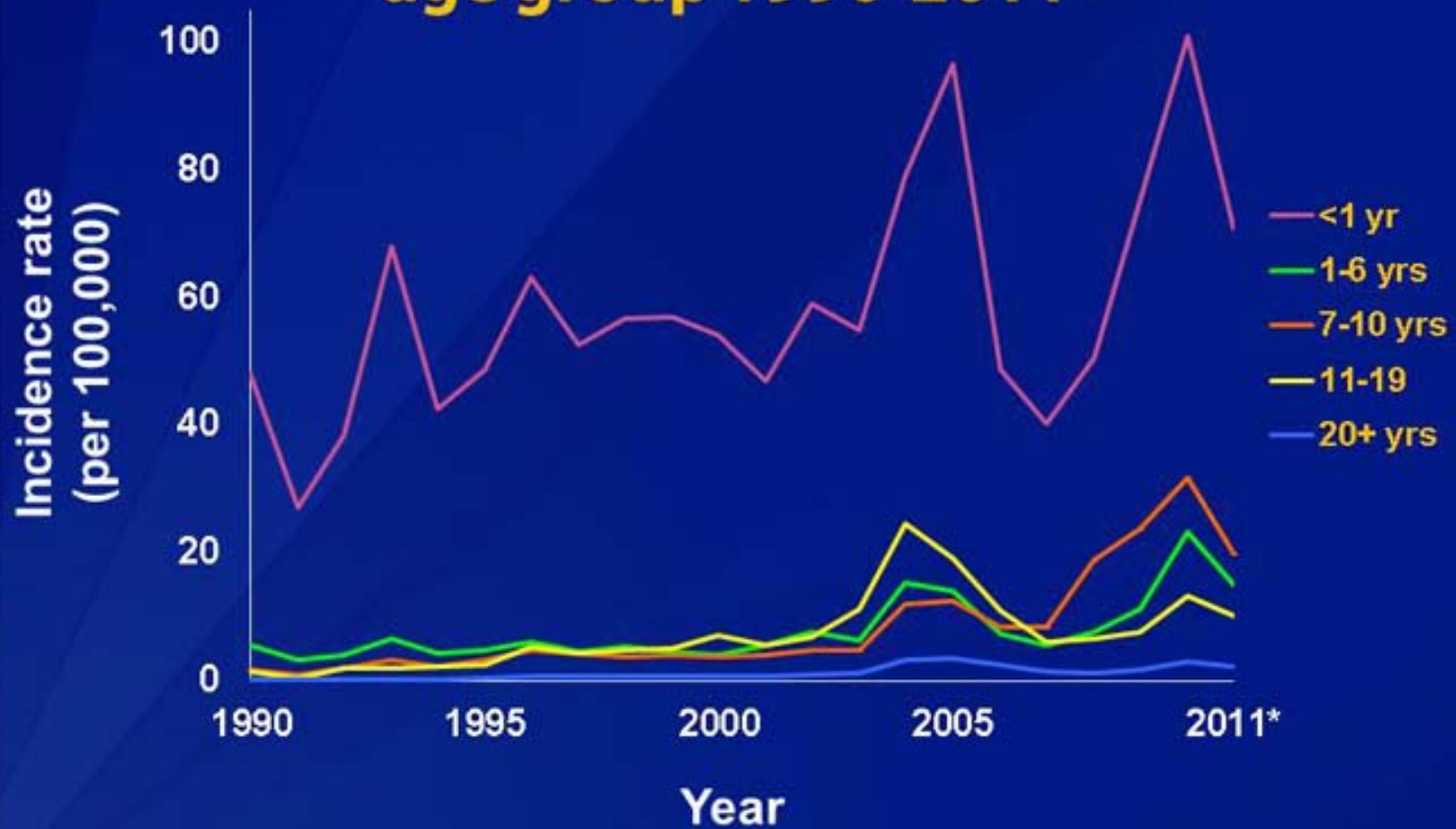


$p < 0,05$

<b>Nº casos:</b>	<b>304</b>	<b>383</b>	<b>554</b>	<b>663</b>	<b>538</b>	<b>882</b>	<b>3060</b>
------------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	-------------

Fuente: CNE. ISCIII

## Reported pertussis incidence by age group 1990-2011\*



\*2011 data are not yet finalized and subject to change. 2011 data were accessed July 5, 2012.

SOURCE: CDC, National Notifiable Diseases Surveillance System and Supplemental Pertussis Surveillance System

## Reported pertussis-related deaths by age-groups, U.S., 1980-2009

Age-group	1980-1989 <sup>1</sup>	1990-1999 <sup>1</sup>	2000-2009 <sup>2</sup>
0-1 month	38	68	152
2-3 month	11	16	23
4-5 month	5	5	2
6-11 month	7	4	1
1-4 years	13	2	2
5-10 years	1	6	3
11-18 years	0	0	3
>18 years	1	2	8
Total	77*	103	194

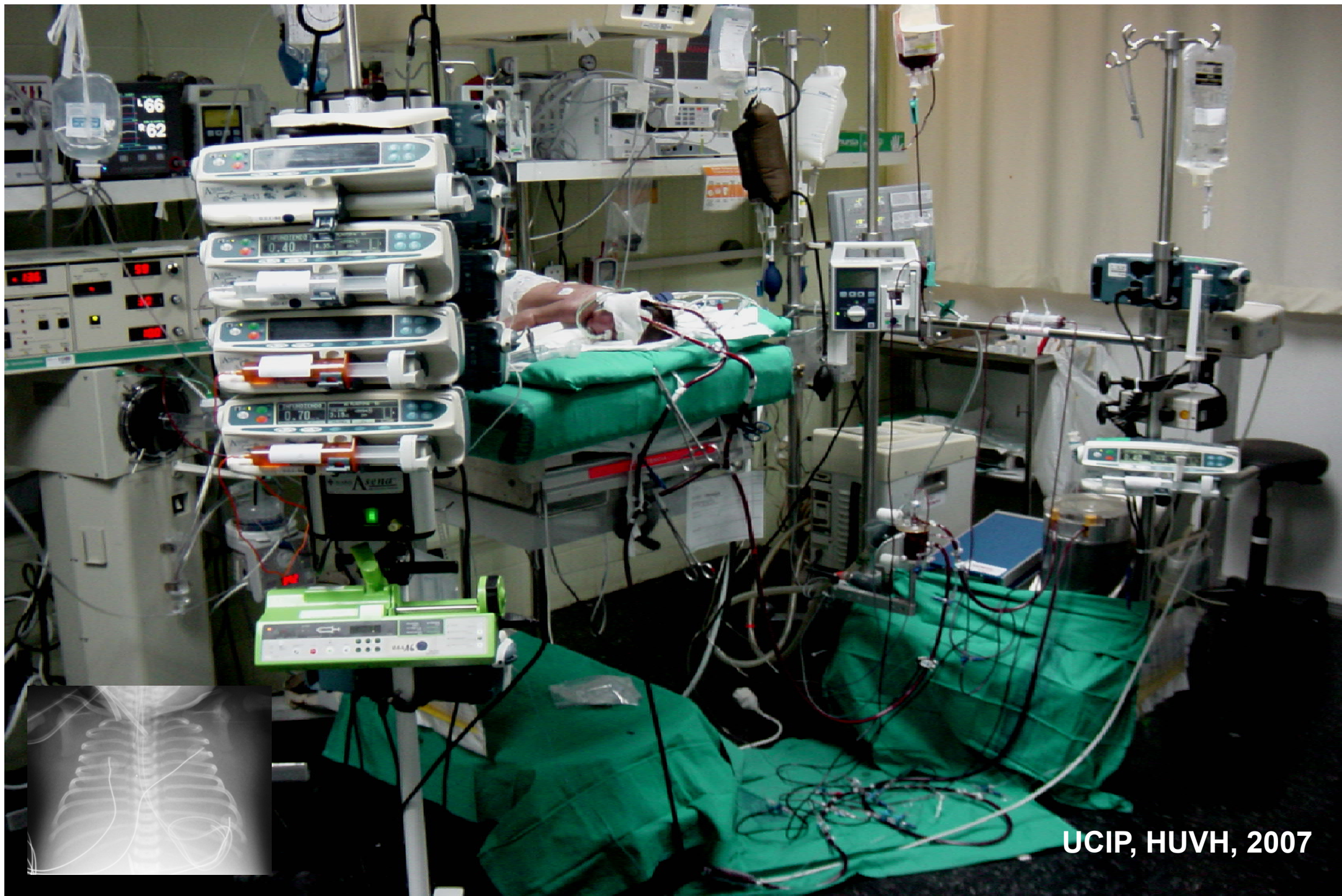
\* Includes one case with unknown age

<sup>1</sup>Vitek CR, *et al.* *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(7): 628-34.

<sup>2</sup>National Notifiable Diseases Surveillance System, CDC, 2009.

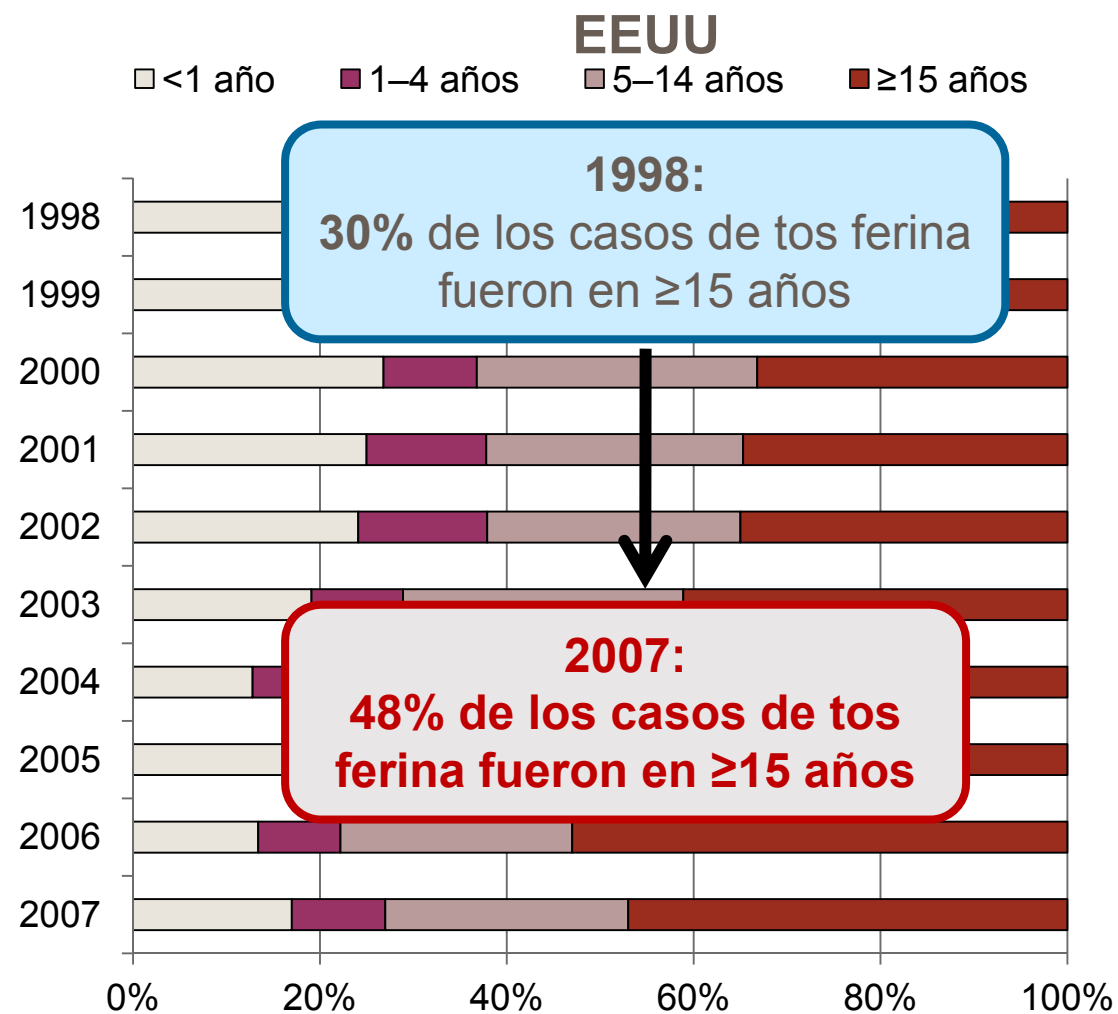
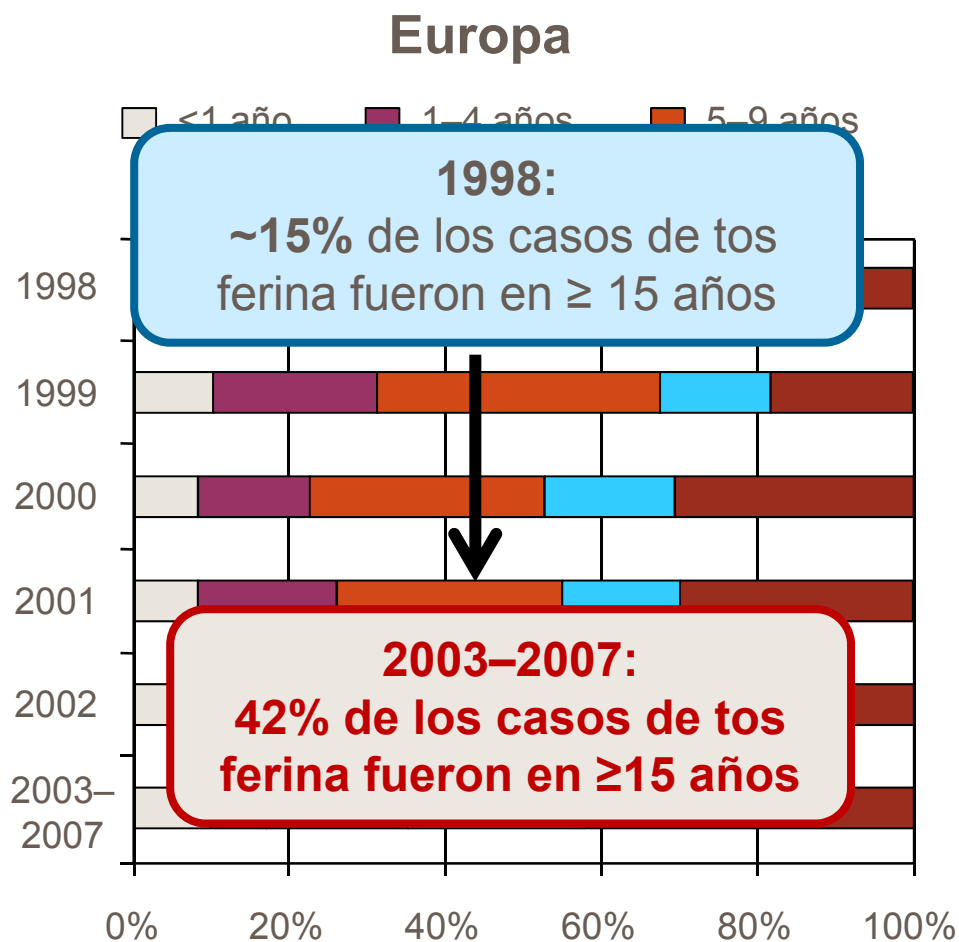
## Letalidad por tos ferina HUVH (1990-2011)

EDAD	DIAGNÓSTICO INGRESO	RECuento LEUCOCITOS	CAUSA FALLECIMIENTO
2 meses	Bronquiolitis	97.000	Tos ferina maligna
27 días	Bronquiolitis	109.600	Tos ferina maligna
2 meses	Bronquiolitis	51.820	Sepsis <i>P. aeruginosa</i>
2 meses	Bronquiolitis	84.900	Tos ferina maligna
30 días	Bronquiolitis	38.900	Tos ferina maligna
30 días	Bronquiolitis	45.200	Tos ferina maligna



UCIP, HUVH, 2007

# La tos ferina está aumentando en niños mayores y adultos: Europa y EEUU (1998–2007)



# ¿Causas del resurgimiento de la tos ferina?

1. Coberturas vacunales insuficientes?
2. Pérdida de la inmunidad natural y vacunal con el tiempo
3. Menor potencia antigénica vacunas acelulares (DTPa)?
4. Ausencia de efecto booster por disminución circulación *B. pertussis*
5. Mejoras en las técnicas diagnósticas (PCR,...)
6. Mayor sospecha clínica
7. Cambios genéticos *B. pertussis* (escape protección vacunal)?

# COBERTURAS VACUNALES EN ESPAÑA (2011) (*Instituto de Salud Carlos III*)

DTP (serie primaria)	97,1%
DTP (4 <sup>a</sup> dosis)	94,1%
DTP (5 <sup>a</sup> dosis)	81,1%
dT (6 <sup>a</sup> dosis)	72,5%



# Disminución de la inmunidad tras la infección natural y la inmunización

<b>Protección inducida por:</b>	<b>Duración</b>	<b>Referencia</b>
<b>Infección natural</b>	<b>15 años</b>	<b>Wirsing von König, y cols. 1995</b>
<b>Vacuna de células enteras</b>		
<b>Reino Unido</b>	<b>5 años</b>	<b>Jenkinson. 1988</b>
<b>Finlandia</b>	<b>6 años</b>	<b>He, y cols. 1994</b>
<b>Alemania</b>	<b>&gt;6 años</b>	<b>Lugauer, y cols. 2002</b>
<b>Vacunas acelulares</b>		
<b>Italia</b>	<b>6 años</b>	<b>Salmaso, y cols. 2001</b>
<b>Alemania</b>	<b>&gt;6 años</b>	<b>Lugauer, y cols. 2002</b>

# Calendari de vacunes sistemàtiques

Catalunya, 2011



	Diftèria	Tètanus	Tos ferina	Poliomielitis	Haemophilus influenzae tipus B	Hepatitis B	Malaltia meningocòccica tipus B	Xarampió	Rubèola	Parotiditis	Varicel·la	Virus del papil·loma humà VPH
2 mesos	✕	✕	✕	✕	✕	✕	✕					
4 mesos	✕	✕	✕	✕	✕	✕						
6 mesos	✕	✕	✕	✕	✕	✕	✕					
12 mesos								✕	✕	✕		
15 mesos							✕					
18 mesos	✕	✕	✕	✕	✕							
4 anys								✕	✕	✕		
4-6 anys*	✕	✕	✕									
12 anys						●					▲	♀
14-16 anys	✕	✕										
40 anys	✕	✕										
65 anys	✕	✕										

● Fins al curs 2013-2014 es continuarà aplicant la vacuna antihepatitis A i B, segons un programa pilot, a les escoles.

▲ S'administren dues dosis de la vacuna contra la varicel·la a tots els escolars que no l'hagin rebut anteriorment ni hagin passat la malaltia.

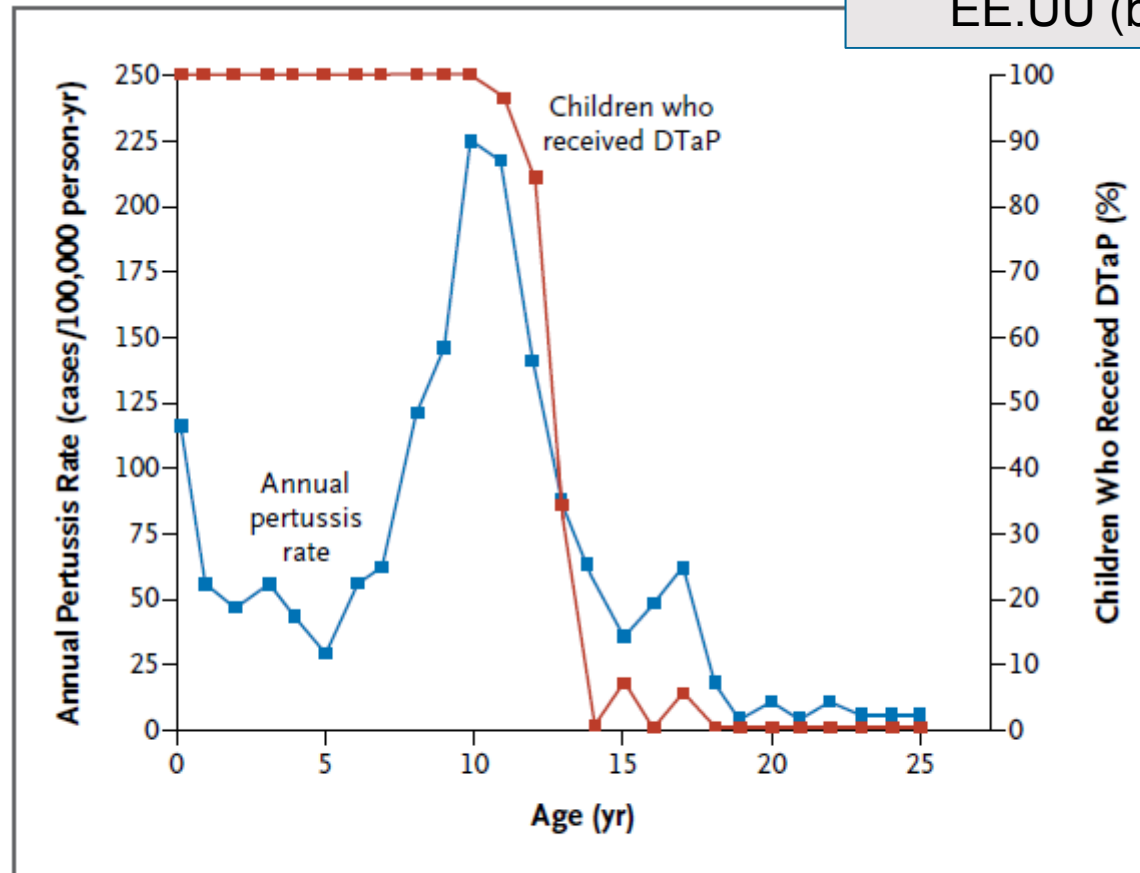
♀ La vacuna contra el VPH s'administra només a les noies de 6è de primària.

\* S'incorpora la vacuna "dTpa" en substitució de la "DTPa" (en aquesta edat les dues vacunes protegeixen correctament enfront de la Diftèria, el Tètanus i la Tos ferina).

# Waning Protection after Fifth Dose of Acellular Pertussis Vaccine in Children

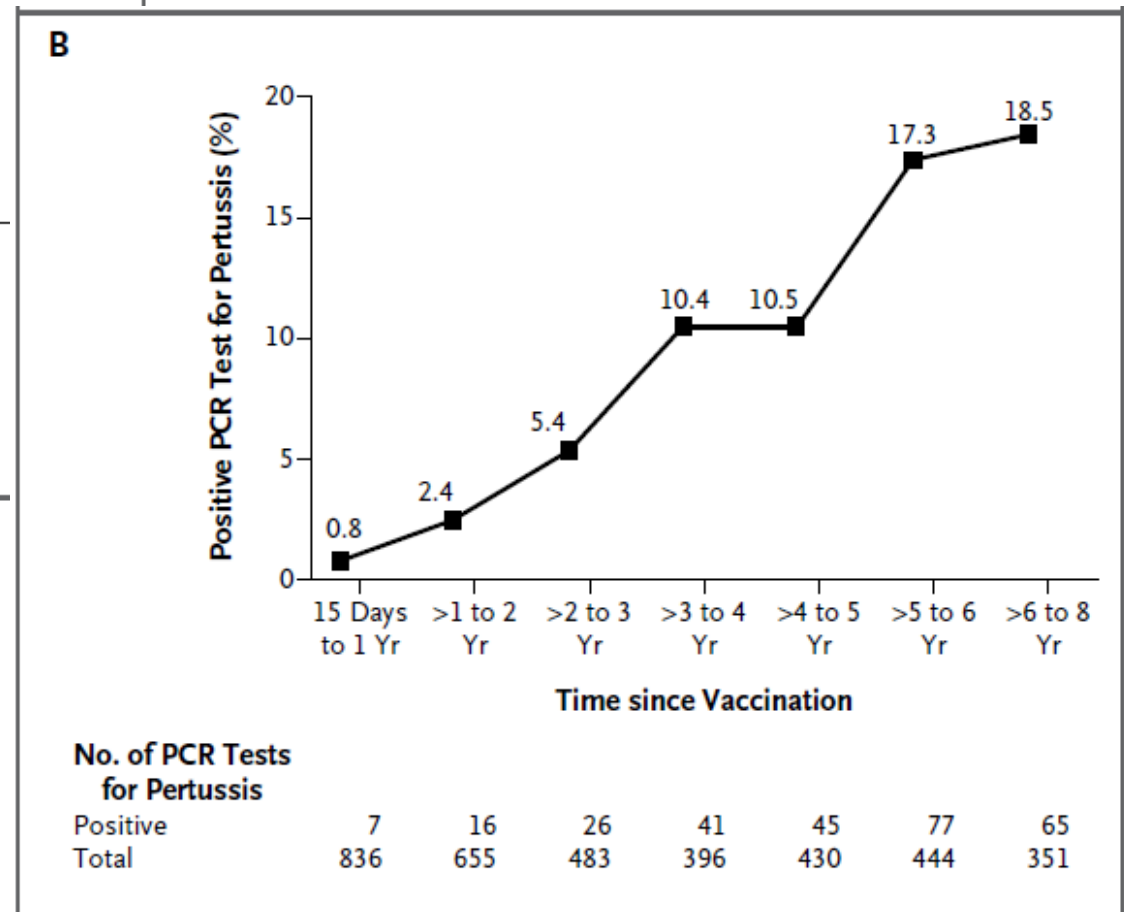
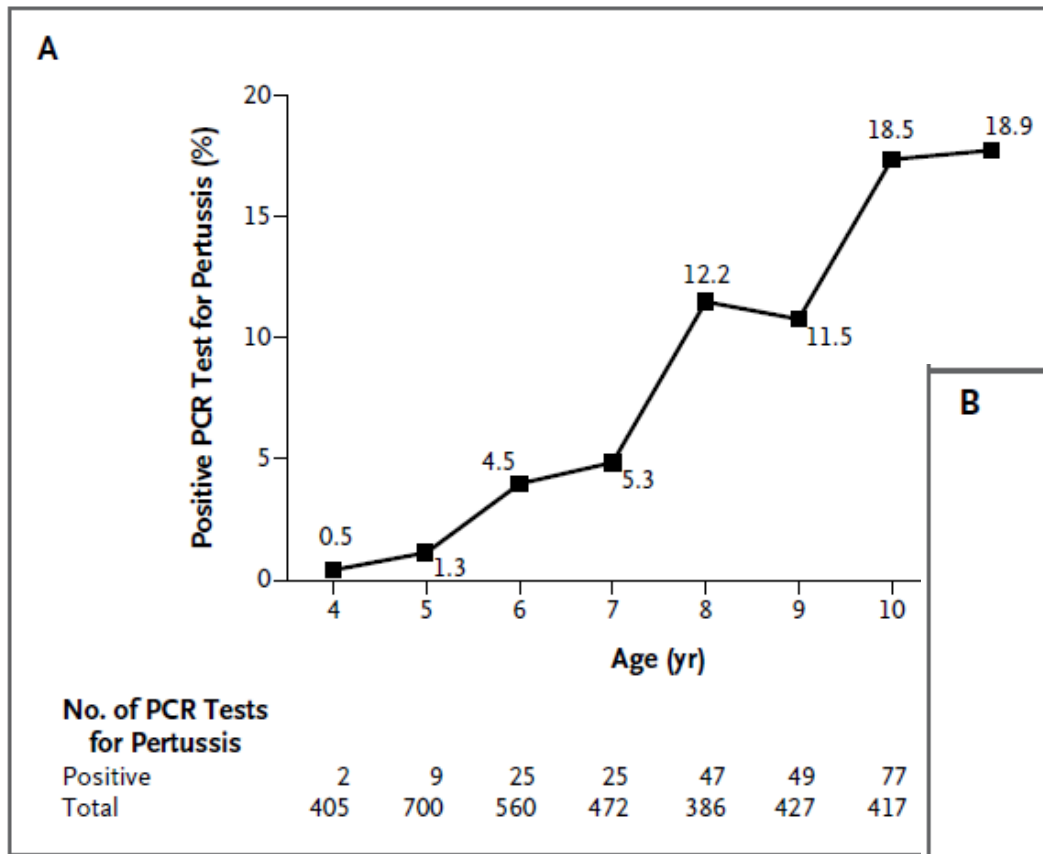
Nicola P. Klein, M.D., Ph.D., Joan Bartlett, M.P.H., M.P.P.,

EE.UU (brote California)



**Figure 1.** Annual Rate of Pertussis and Vaccination History in the Entire Health-Plan Population, According to Age, during the Pertussis Outbreak from January 2010 through June 2011.

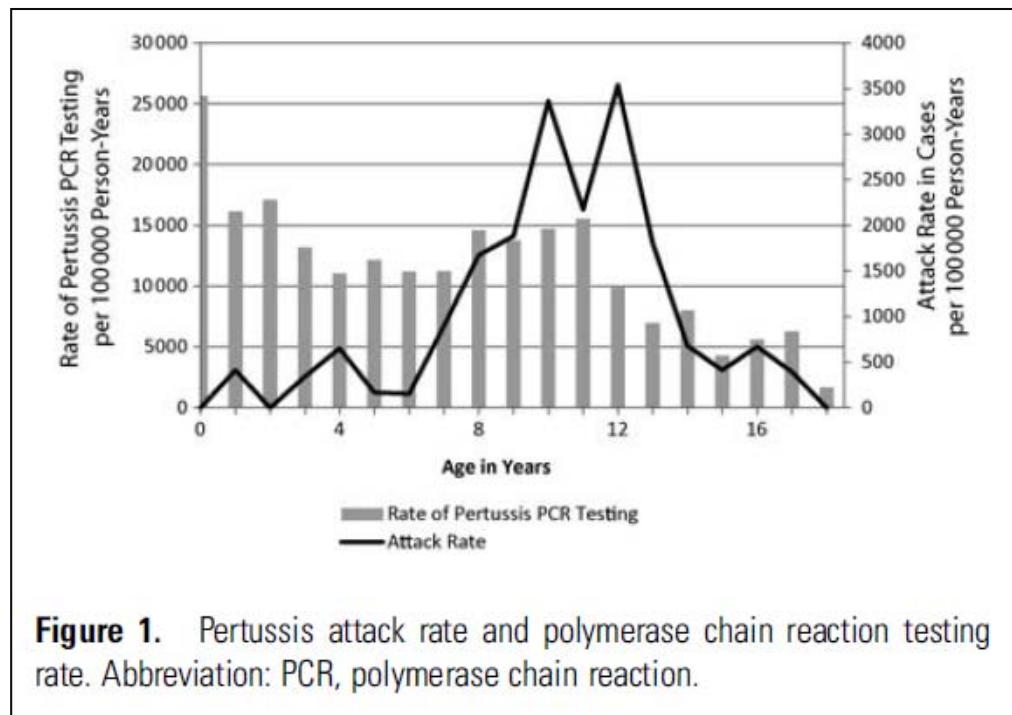
## Proporción de casos según edad y tiempo desde la vacunación (California, 2006-2011)



# Unexpectedly Limited Durability of Immunity Following Acellular Pertussis Vaccination in Preadolescents in a North American Outbreak

Maxwell A. Witt,<sup>1</sup> Paul H. Katz,<sup>2</sup> and David J. Witt<sup>1</sup>

Immunization schedule:  
2, 4, 6, 18 months, 4-6, 10-12 years old



**Table 2. Vaccine Effectiveness, by Age**

Age, Years	PPV, %	PCV, %	Effectiveness, % (95% CI)
2-7	91	86	41 (21-54)
8-12	89	86	24 (0-40)
13-18	89	62	79 (73-84)
2-18	90	81	51 (44-58)

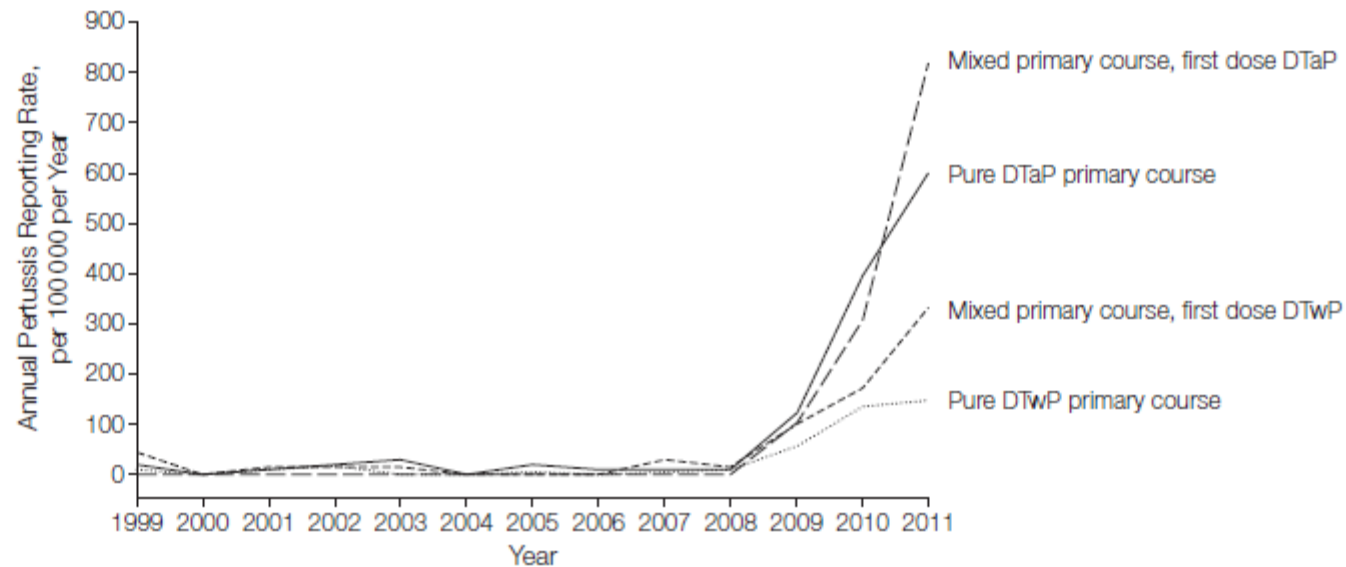
Abbreviations: CI, confidence interval; PCV, proportion of cases fully vaccinated; PPV, proportion of the population fully vaccinated.

# Number and Order of Whole Cell Pertussis Vaccines in Infancy and Disease Protection

Sarah L. Sheridan,

JAMA, August 1, 2012—Vol 308, No. 5

**Figure.** Pertussis Reporting Rates Between 1999 and 2011 by Primary Course of Pertussis Vaccination for Children Born in 1998



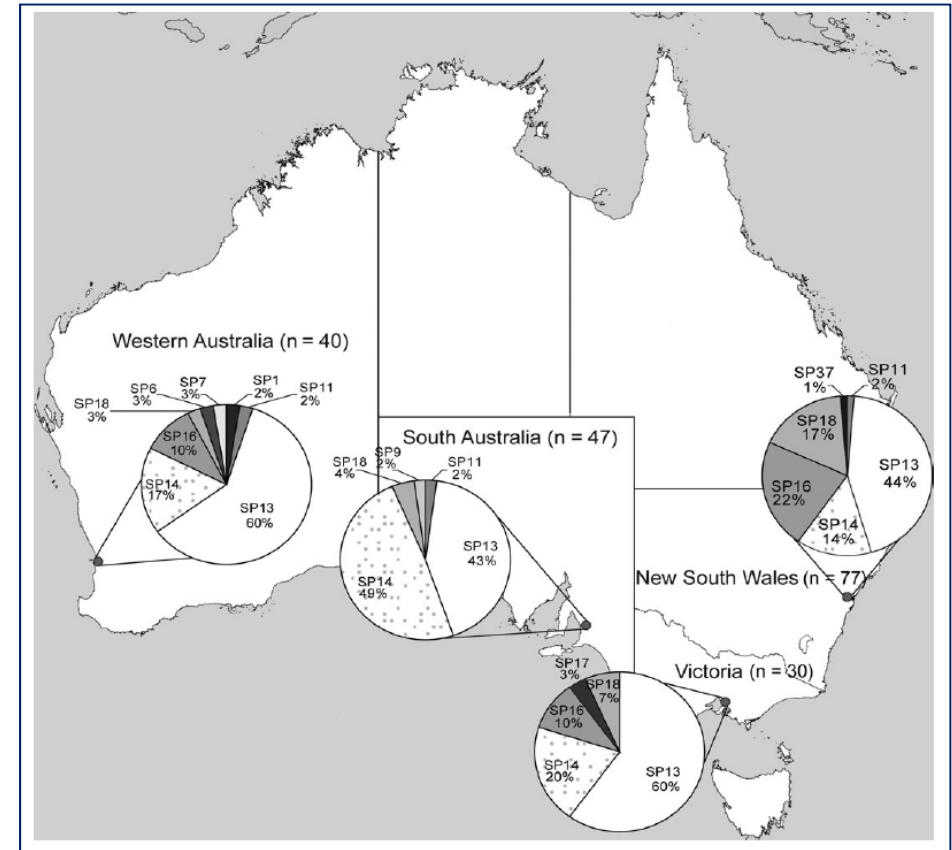
	No. of Reports	Incidence (95% CI)		
		Average Annual Rate <sup>b</sup>	Rate Difference <sup>b</sup>	Rate Ratio
Preepidemic (1999-2008)				
Pure course <sup>d</sup>				
DTaP primary course (n = 9827)	13	13.2 (7.0 to 22.6)	8.0 (0 to 15.8)	2.53 (1.06 to 6.07)
DTwP primary course (n = 22 956)	12	5.2 (2.7 to 9.1)	1 [Reference]	1 [Reference]
Outbreak (2009-2011)				
Pure course				
DTaP primary course (n = 9827)	110	373.1 (306.7 to 449.7)	259.9 (185.7 to 334.0)	3.29 (2.44 to 4.46)
DTwP primary course (n = 22 956)	78	113.3 (89.5 to 141.3)	1 [Reference]	1 [Reference]

## Cambios genéticos *B. pertussis* (escape protección vacunal)

### Newly Emerging Clones of *Bordetella pertussis* Carrying *prn2* and *ptxP3* Alleles Implicated in Australian Pertussis Epidemic in 2008–2010

Sophie Octavia,<sup>1</sup> Vitali Sintchenko,<sup>2,3</sup> Gwendolyn L. Gilbert,<sup>2</sup>

Australia is experiencing a prolonged epidemic of pertussis that began in 2008. A total of 194 *Bordetella pertussis* isolates collected from 2008 through 2010 were typed by single-nucleotide polymorphism (SNP) analysis, by multilocus variable number tandem repeats analysis, and by *fim3*, *prn*, and *ptxP* sequence analyses. Strains with 2 closely related SNP profiles carrying *prn2* and *ptxP3* from the recently emerged SNP cluster I predominated. The data suggest increasing selection among the *B. pertussis* population in Australia in favor of strains carrying *prn2* and *ptxP3* under the pressure of acellular vaccine-induced immunity.



The Journal of Infectious Diseases 2012;205:1220–4

**Brote de tos ferina en Australia (2011): >38.000 casos**

- Reemergencia de la tos ferina. Causas
- Tos ferina en adolescentes y adultos. Papel en la transmisión de la infección
- Necesidad de nuevas estrategias vacunales



# INCIDENCIA ESTIMADA DE TOS FERINA EN ADULTOS

<b>Autor</b>	<b>País</b>	<b>Incidencia declarada</b>	<b>Incidencia estimada</b>
<b>(nº casos/100.000 personas-año)</b>			
Yih et al.	EE.UU.	4	71
Strebel et al.	EE.UU.	0,8	507
Nenning et al.	EE.UU.	0,9	176
Millet et al.	Inglaterra	4	330
Gilbert et al.	Francia	0	508

*\*modificada de: Wirsing von König et al. Lancet Infect Dis 2002;2:744-750*

## INCIDENCIA DE TOS FERINA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS

Autor (país, año)	Población (duración de la tos)	Casos de tos ferina (%)
Robertson (Australia, 1987)	Adultos (>1 m.)	26
Mink (EE.UU., 1992)	Universitarios (>6 d.)	26
Cromer (EE.UU., 1993)	Adolescentes	6,1
Rosenthal (EE.UU., 1995)	Adolescentes y adultos (>6 d.)	26
Schmitt-Grohé (Alemania, 1995)	Adultos (>7 d.)	32
Wright (EE.UU., 1995)	Adultos (>14 d.)	21
Nennig (EE.UU., 1996)	Adultos (>14 d.)	12,4
Birkebaek (Dinamarca, 1999)	Adolescentes y adultos (>14 d.)	17
Senzilet (Canadá, 2001)	Adolescentes y adultos (>7 d.)	19,9

# Manifestaciones clínicas de la tos ferina en el adulto y en el niño

	<b>Adultos (%)</b>	<b>Niños (%)</b>
Tos persistente	<b>100</b>	<b>100</b>
Respiración acortada	<b>86</b>	0
Sensación de irritación faríngea	<b>86</b>	0
Alteraciones del sueño	57	100
Enrojecimiento facial	21	<b>90</b>
Tos emetizante	7	<b>88</b>
Estridor inspiratorio	7	<b>40</b>
Tos cianosante	0	<b>40</b>

# Infant pertussis Who was the source?

---

4 estados USA (1999-2002)..... 774 casos en lactantes

Contactos familiares estudiados = 616 (80%)



43% identificados como fuente de infección

**MADRE (32%)** PADRE (14,7%) HERMANO (19,7%) ABUELOS (8,3%)

# Estudio de Contactos de Casos Pediátricos de Tos ferina en el Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona)

- **Periodo de estudio:** enero 2005 - diciembre 2009
- **Población de estudio:** Contactos de los casos pediátricos de tos ferina
  - **Casos índice:** niños < 16 años con cultivo o PCR + *B. pertussis*
  - **Contactos:** Convivientes o contactos estrechos del caso durante el último mes con estudio microbiológico realizado (PCR y/o cultivo)

Nº casos: 91

Nº contactos estudiados: 404

# Resultados: Casos Primarios

**Contactos +: 121 (33%) Casos Primarios: 61**

- 44 (72,4%) convivientes o contactos frecuentes
- 22 (36,1%) padres o madres del caso índice

## **Fuente de infección identificada en 51 casos**

**56% (IC95%: 45,2 – 66,4)**

< 6m

67,7%

≥ 6m

26,9%

## Fuente de transmisión de la tos ferina a los lactantes. Estudios publicados.

Autor (año)	País	Casos índice (n)	Fuente identificada %	Transmisor
<b>Halperin (1999)</b>	Canada	1082	<b>40</b>	Hermanos
<b>Renacoq (2003)</b>	Francia	1519	<b>53</b>	Padres
<b>Crowcroft (2003)</b>	Inglaterra	33	<b>42</b>	Padres
<b>Bisgard (2004)</b>	USA	616	<b>43</b>	Padres
<b>Wendelboe (2007)</b>	Multinacional	94	<b>48 – 78</b>	Padres
<b>Kowalzik (2007)</b>	Multinacional	99	<b>27</b>	Padres
<b>De Greeff (2010)</b>	Holanda	201	<b>84</b>	Hermanos
<b>Uriona (2012)</b>	España	91	<b>56</b>	Padres

# Nuevas estrategias de vacunación

- Objetivo:** 1. Proteger a los más vulnerables: lactantes  
2. Reducir la carga de la tos ferina en la población

- ✎ Vacunación universal de adolescentes (10–18 años)
- ✎ Vacunación universal de adultos (> 18 años)
- ✎ Vacunación grupos de riesgo (sanitarios, cuidadores guarderías,..)
- ✎ Vacunación de contactos familiares de los lactantes (estrategia del nido)
- ✎ Vacunación de embarazadas



# VACUNA dTpa para adolescentes y adultos

## Vacunas disponibles:

Boostrix<sup>®</sup> (GSK): TP (8 µg), HAF (8 µg), PER (2,5 µg)

Adacel<sup>®</sup> (Sanofi Pasteur MSD): TP (2,5 µg), HAF (5 µg), PER (3 µg), F 2 y 3 (5 µg)

Eficacia prevención tos ferina = 92% (IC95%:32-99)

*\*Ward JI et al. NEJM 2005;353:1555-63*

# COPE: Objetivos de las estrategias de inmunización frente a la tos ferina

	Objetivo primario	Objetivo secundario
Adolescente universal	Reducir la morbilidad en adolescentes y adultos; desarrollar inmunidad de grupo	Reducir la transmisión a niños
Adulto universal	Reducir la morbilidad en adultos; desarrollar inmunidad de grupo	Reducir la transmisión a niños; reducir la morbilidad en niños
Estrategia del nido	Reducir la transmisión a niños	Reducir la morbilidad en adultos
Profesionales sanitarios	Reducir la transmisión a pacientes	Reducir la morbilidad en profesionales sanitarios
Cuidadores infantiles	Reducir la transmisión a niños	Reducir la morbilidad en cuidadores infantiles

Zepp, F. et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis*, 11(7), 557-70.

# Estado actual de las recomendaciones de vacunación con dTpa (2011)

## dTpa en adolescentes

Alemania,  
Argentina  
Austria,  
Rep. Checa,  
Finlandia,  
Francia,  
Grecia,  
Hungría,  
Islandia,  
Irlanda,  
Israel,  
Italia,  
Corea,  
Panamá,  
Eslovenia,  
Eslovaquia,  
España (parte),  
Suecia  
EE.UU.

## dTpa grupos de riesgo “estrategia del nido” “sanitarios” “personal guardería”

Alemania,  
Australia,  
Bélgica,  
Costa Rica,  
Alemania,  
Nueva Zelanda,  
Panamá,  
Canadá,  
EEUU,  
Francia,

## Todos los adultos

Austria,  
Francia,  
Alemania,  
Luxemburgo,  
Canadá (parte),  
EEUU

**USA implantó la estrategia del nido en 2005.....**

**Postpartum maternal vaccination as part of cocooning is suboptimal national strategy to prevent infant pertussis**

**□ Five years later...**

- No wide spread implementation
- Difficult for all close contacts of newborns to be vaccinated
- Poor uptake of Tdap when made available to birthing hospitals
- No demonstration of program sustainability

**Mismo problema en Francia**

# Impact of Maternal Postpartum Tetanus and Diphtheria Toxoids and Acellular Pertussis Immunization on Infant Pertussis Infection

Clinical Infectious Diseases 2012;54(1):78–84

Luis A. Castagnini,<sup>1</sup> C. Mary Healy,<sup>1,3</sup> Marcia A. Rench,<sup>1</sup> Susan H. Wootton,<sup>4</sup> Flor M. Munoz,<sup>1,2</sup> and Carol J. Baker<sup>1,2,3</sup>

## Infant Pertussis: What to Do Next?

C. Mary Healy<sup>1,2</sup> and Carol J. Baker<sup>1,2,3</sup> Clinical Infectious Diseases 2012;54(3):328–30

## How Can We Best Prevent Pertussis in Infants?

Romina Libster<sup>1,2</sup> and Kathryn M. Edwards<sup>1</sup>

Clinical Infectious Diseases 2012;54(1):85–7

The reemergence of pertussis and infant deaths: is it time to immunize pregnant women?

Beth A Halperin<sup>1,2</sup> & Scott A Halperin<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

<sup>2</sup>Canadian Center for Vaccinology, IWK Health Centre, 5850/5980 University Avenue, Halifax, Nova Scotia, B3K 6R8, Canada

*Future Microbiol.* (2011) 6(4), 367–369

# Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women and Persons Who Have or Anticipate Having Close Contact with an Infant Aged <12 Months — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011

MMWR / October 21, 2011 / Vol. 60 / No. 41

## Guidance for Use

**Maternal vaccination.** ACIP recommends that women's health-care personnel implement a Tdap vaccination program for pregnant women who previously have not received Tdap. Health-care personnel should administer Tdap during pregnancy, preferably during the third or late second trimester (after 20 weeks' gestation). If not administered during pregnancy, Tdap should be administered immediately postpartum.

# Nuevas estrategias vacunación de las embarazadas



- **Objetivos**

- inducir protección a los recién nacidos por paso transplacentario de anticuerpos protectores
- reducir el riesgo de transmisión madre-hijo

- **Ventajas**

- fácil acceso a las nuevas madres
- grupos diana bien motivados
- va dirigida a grupos de alto riesgo

- **Limitaciones**

- datos insuficientes (?) sobre seguridad y efectividad de la inmunización prenatal frente a la tos ferina
- posible interferencia de los anticuerpos maternos sobre la respuesta inmune de la primovacunación del lactante

# Conclusiones

---

1. La tos ferina es una infección reemergente también en España
2. Impacto importante en lactantes < 2 meses
3. Los adolescentes y los adultos son los principales transmisores a los lactantes
4. Necesidad **urgente** de modificar las estrategias vacunales actuales en España:
  - vacunación del adolescente (6<sup>a</sup> dosis -dTpa-) y adulto
  - vacunación adultos contacto con lactantes (estrategia del nido)
  - vacunación embarazada
5. **Reto**: desarrollar nuevas vacunas más efectivas





 **TOS FERINA**

