TOSFERINA ¿En que punto nos encontramos?

Lupiani Castellanos MP, Grande Tejada AM, Dapena Archiles M, Ares Álvarez J. Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Tosferina ¿En qué punto nos encontramos?. Octubre 2014 [Disponible en http://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologiainfecciosa/contenido/documentos]

INTRODUCCIÓN

La tosferina es una infección respiratoria aguda causada por la *Bordetella pertussis.* Esta es un cocobacilo gram negativo, anaerobio facultativo, con afinidad por la mucosa respiratoria humana (el hombre es el único reservorio) y produce determinadas toxinas que serán las responsables de la sintomatología de la enfermedad. Es una infección endémica que cada 3-4 años suele presentar brotes, que son mas importantes en la población no vacunada[1].

Presenta una alta contagiosidad, sin estacionalidad, la trasmisión es persona a personas a través de las gotitas expelidas en los accesos de tos y tiene un periodo de incubación de 9-10 días con un rango de 6-20 días. Según la OMS, a nivel mundial, la tosferina ocupa el 5º lugar como causa de muerte por enfermedad inmunoprevenible en menores de 5 años[2].

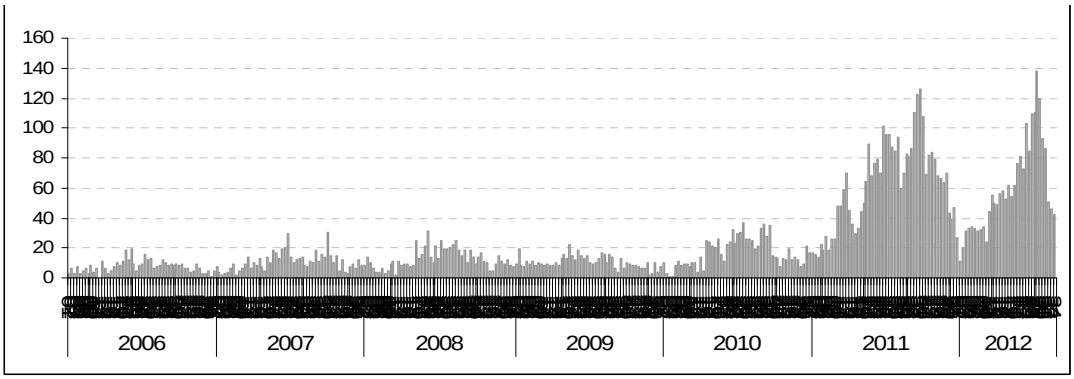
Los adolescentes y adultos suelen presentar cuadros atípicos o subclínicos, siendo la fuente de infección para los lactantes, que son muy susceptibles y presentan los cuadros mas graves, sobre todo, los menores de 6 meses que no han finalizado la primovacunación y dentro de ellos los menores de 2 meses antes de comenzarla.

El cuadro clínico comienza con una fase catarral seguida de una fase paroxística con tos en accesos que puede acabar en un estridor, "gallo", inspiratorio y la fase de convalecencia en la comienzan a disminuir los síntomas de forma progresiva. En edades tempranas el cuadro puede presentar mayor gravedad causando apneas y cianosis sin presentar tos. En adolescentes y adultos la tos persistente suele ser el único síntoma. Puede ser causa de muerte en los lactantes pequeños, sobre todo en los menores de 3 meses, en todo el mundo.

La confirmación diagnóstica se puede realizar a través de la PCR (mas rápida y útil) del aspirado o frotis nasofaríngeo así como del cultivo de los mismos. Su rendimiento disminuye a partir de la tercera semana del inicio de los síntomas. La serología no se utiliza de forma generalizada en nuestro medio[3].

Situación epidemiológica en España y Europa

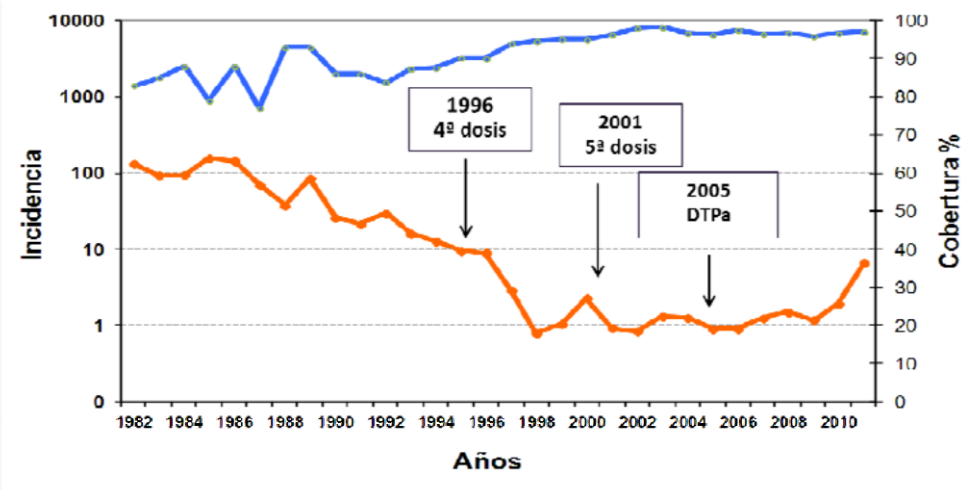
En 2013 el Ministerio de Sanidad publica "La Revisión del Programa de Vacunación frente a la Tos Ferina en España" realizada en 2012 por el grupo de trabajo del ministerio y tras la aparición de una nueva onda epidémica en 2010 y que produjo 3 muertes en ese año, 8 muertes en 2011 y 6 muertes en 2012[3].



***Fuente**: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII.*

Figura 1.- Casos semanales de tos ferina notificados a la RENAVE. España 2006-12 (semana 34).

En 1965 en España se introdujo la inmunización con la DTP con 3 dosis, pasando en 1996 a añadir una cuarta dosis y en 2001 la quinta. Cuando comenzó la vacunación de forma masiva, la enfermedad cayó de forma drástica, aunque con la evolución de las vacunas, en el momento actual, siendo menos reactógenas, se esta observando que son menos inmunógenas, y que al igual que tras padecer la enfermedad la inmunidad no es permanente[3,6,7].

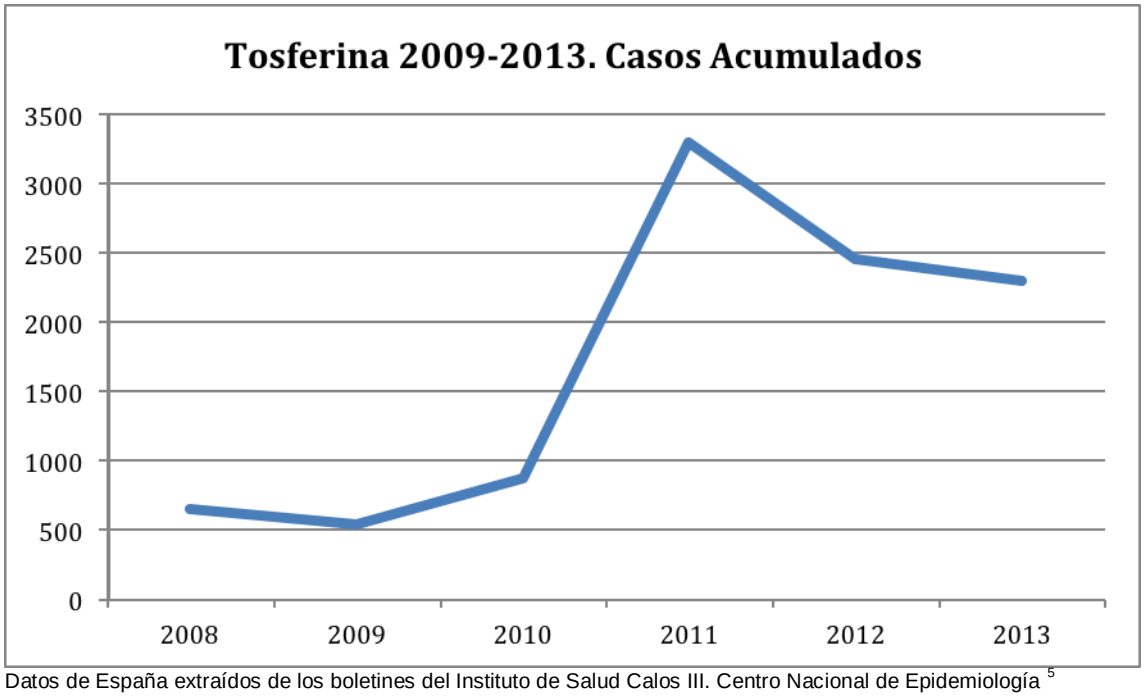


***Fuente:** RENAVE, Centro Nacional de Epidemiología (ISCIII) y Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.*

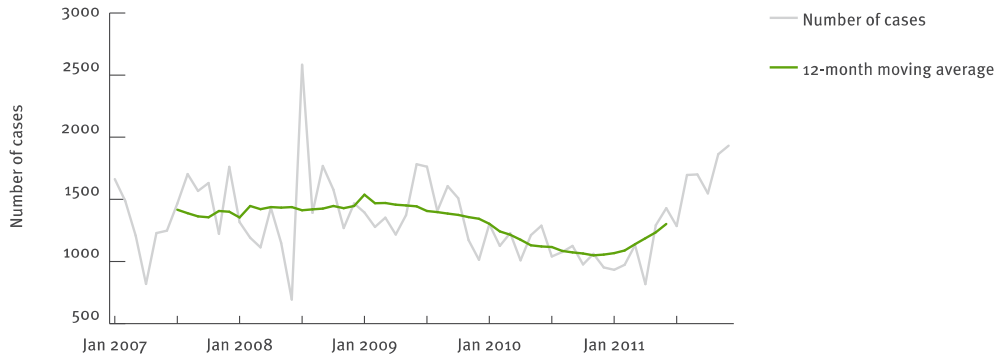
Figura 2.- Incidencia anual de tosferina y cobertura de vacunación. España 1982-2007[4]

En 2005 se cambiaron componentes de la vacuna DTP, usando desde este momento la fracción pertúsica acelular, menos reactógena que las usadas previamente DTPa.

Con una cobertura de un 95%, la incidencia de la enfermedad fue disminuyendo pero a pesar de esto la enfermedad continúa presentando un patrón cíclico cada 3-4 años. La última onda epidémica comenzó en 2011 con 1,9 casos/100000 habitantes con un ascenso rápido en 2011 a 6,8/100000 habitantes[8,9].



Datos de España extraídos de los boletines del Instituto de Salud Calos III. Centro Nacional de Epidemiología [5]



Source: Country reports from Cyprus, the Czech Republic, Denmark, Estonia, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, the Netherlands, Norway, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden and the United Kingdom.

Trend and number of total pertussis cases reported in the EU/EEA, 2007-11[6].

Se han propuesto varias razones que puedan explicar este hecho [14,19,24,25]:

1. La disminución de la inmunidad inducida tanto por la vacuna como por la enfermedad natural a partir de los 4-12 años y 4-20 años respectivamente[25,26,27,28,29]
2. Disminución de la potencia de las vacunas contra la tosferina [25,33,34,35,36,37]
3. Cambios genéticos en la *B pertussis* (mutación adaptativa por la presión vacunal), pero hasta la fecha no hay evidencia de que esto haya llevado a un aumento de fracasos de la vacuna[22,25,31,32]
4. Un aumento de casos diagnosticados a raíz del amplio número de publicaciones durante el estudio de las vacunas DTPa durante los años 1980 y 1990[7]
5. La disponibilidad general de mejores pruebas serológicas y el desarrollo de la reacción en cadena de la polimerasa, que permiten un diagnóstico más rápido [25].

VACUNAS ANTIPERTUSSIS

Actualmente, la prevención de la tosferina en los países industrializados se basa principalmente en la inmunización con vacunas acelulares en combinación con otros antígenos, toxoide diftérico, tetánico, IPV, Hib, VHB. El uso rutinario de las vacunas antipertusis de células enteras se suspendió en varios países en los años 1970-1980 debido a la preocupación por los efectos adversos asociados a su administración, pero todavía están en uso en países en desarrollo, por su menor coste, y la demostración, en general, de no inferioridad en relación a las acelulares[9,10,33,35,37]

Diferentes instituciones y grupos han llegado a consensos y recomendaciones,

haciéndose eco del problema que supones el resurgimiento de esta enfermedad y la extensa circulación de la *B. pertussis* entre la población, además de plantear nuevas estrategias y calendarios de vacunación frente a la tosferina, por ej.:

- El Comité Asesor sobre Prácticas de inmunización Americano (ACIP) del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) publica ya en el año 2000 (con modificaciones en el 2005 2006) una guía de actuaciones frente a los sucesivos brotes que se vienen produciendo[38]. En 2006 recomienda el uso de la vacuna acelular combinada con el toxoide diftérico y tetánico para adolescentes y continúa adoptando y recomendando nuevas estrategias hasta la actualidad[39]
- En el 2001, la conferencia de la Iniciativa Global para la Pertussis[40], constituida por expertos en el campo de la tosferina de 17 países se reunieron para evaluar el alcance mundial del problema actual de la tos ferina y para evaluar y priorizar las estrategias de control de la misma. Recomendaciones que ven la luz en el 2002 incluyendo que todos los países deberían considerar la ampliación de las estrategias de vacunación existentes e incluir la dosis de refuerzo en niños preescolares (4 – 6 años de edad), adolescentes, y adultos con un mayor riesgo de transmisión de la infección por *B. pertussis* a los niños vulnerables. En el 2005, refuerzan su recomendación anterior y además, recomienda la aplicación de la estrategia "nido" (inmunización de los familiares y contactos cercanos de los recién nacidos) en los países en los que es económicamente viable, y alentó los esfuerzos hacia una normalización global de la definición clínica de caso de enfermedad por *B. pertussis* y de su diagnóstico. La vacunación universal de los adultos es un objetivo lógico para la eliminación definitiva de la enfermedad de la tosferina, pero los problemas de viabilidad siguen siendo obstáculos para su aplicación[41,42]
- La OMS en el 2005 y más recientemente en el 2010 publica un documento de posicionamiento sobre las causas del resurgimiento de la tosferina, y la implementación de nuevas estrategias vacunales, y se enuncia la posición actual de la OMS con respecto a la utilización las diferentes vacunas de tosferina en el contexto mundial[10]
- En España, en abril de 2013 se publica un documento de consenso avalado por diferentes sociedades médicas, sobre la situación epidemiológica en España y las diferentes estrategias vacunales adoptadas o recomendadas en el futuro, con la finalidad de proteger al lactante no inmunizado y disminuir la incidencia de la enfermedad en toda la población.[7]

Vacunas disponibles en España

Actualmente en España están disponibles diferentes vacunas acelulares (Pa, pa) constituidas por antígenos de *B. pertussis*. Todas ellas son vacunas combinadas con antígenos (Ag) que confieren inmunidad frente a otras enfermedades inmunoprevenible (EI). Y se pueden clasificar:

- En función del número de EI : Trivalentes, Pentavalentes , Hexavalentes
- Según la carga antigénica: De carga elevada DTPa, de baja carga dTpa
- Según el componente pertúsico: Pertussis celular o entera, Pertussis acelular

Aunque en España desde el 2005 no se usan las vacunas con el componente de tosferina de células enteras (Pe), veremos ciertos rasgos y características de estas vacunas que explican por una parte el motivo de su sustitución y las posibles desventajas que ha supuesto esta elección, y que en determinados países se sigan utilizando en los calendarios vacunales infantiles.

1. Vacuna de células enteras de *B pertussis* (Pe)

La inmunización con vacunas que contenían toxoides tetánico y diftérico y tos ferina de células enteras se introdujo en España en 1965[22], consiguiéndose desde entonces un acusado descenso de la incidencia que ha ido en paralelo al aumento en los porcentajes de la cobertura vacunal de la población infantil[43] (figura 2)

Pero al mismo tiempo han estado asociadas a importantes problemas de seguridad, que llevaron a la elaboración de vacunas acelulares de tosferina, menos reactógenas [33,35,44,45].

Las vacunas de células enteras se basan en cultivos estandarizados de las cepas de *B. pertussis* seleccionadas y posteriormente inactivadas, generalmente por calentamiento, y tratadas con formalina, son relativamente heterogéneas, contienen sales de aluminio como adyuvante, y algunas tiomersal u otros conservantes para presentaciones multidosis. Las vacunas que contienen Pe deberán almacenarse a 2-8 ° C[10]

La vacuna DTPe ha formado parte del programa ampliado de inmunización de la OMS desde su inicio en 1974. Y desde finales de los años 80, alrededor del 80% de todos los lactantes en el mundo están inmunizados[10]

Los estudios de eficacia y efectividad han mostrado importante heterogeneidad entre diferentes vacunas y según los criterios de definición y de confirmación

utilizados, oscilan entre un 55% y un 91% de eficacia [10,46], que se incrementa desde un 44% para una sola dosis hasta un 80-87% con tres-cuatro dosis [47, 48,49].

A pesar de la eficacia demostrada, son responsables de frecuentes reacciones adversas[43], que condujeron a que en la década de 1970 en Japón, se suspendiera el programa de inmunización frente a *B. pertussis*, aumentando de forma significativa los casos de tosferina. Un efecto similar se observó en el Reino Unido donde las tasas de vacunación se redujeron del 75% al 25%, después de los informes en medios de comunicación criticando la seguridad de las vacunas[14,50]. En Dinamarca se utilizaron cantidades más pequeñas de antígeno lo que condujo también a un incremento en el número de casos de tosferina[51].

Las reacciones locales son las más frecuentes, 64% y las sistémicas hasta el 50% de los niños inmunizados. Destacan por frecuencia e importancia clínica:

- Enrojecimiento local e hinchazón, induración, fiebre y agitación: 1 / 2-10 inyecciones.
- Llanto prolongado y convulsiones febriles: <1 de cada 100 inyecciones.
- Episodios de hipotonía-hiporrespuesta: <1 de cada 1.000 a 2.000 inyecciones.
- Sin embargo no hay evidencia científica en los diferentes estudios llevados a cabo que demuestren una relación causa-efecto con la muerte súbita del lactante ni que provoque lesión cerebral permanente (encefalopatía) en niños neurológicamente sanos[46,52] .

En Europa solo Polonia utiliza, en la actualidad, para la primovacunación y el refuerzo entre los 16-20 meses, vacunas de células enteras[3]. La OMS recomienda la inmunización primaria con DTPe a la edad de 6, 10 y 14 semanas y un refuerzo entre 1 y 6 años, teniendo en cuenta su menor coste[10].

2. Vacunas acelulares de *Bordetella pertussis*

2.1 DTPa

En la mayoría de los países desarrollados, en la actualidad la vacuna utilizada para la primovacunación y refuerzos posteriores es la vacuna acelular, que posee en comparación con la vacuna de células entera muchísima menor reactogenicidad tanto en intensidad como en frecuencia[10,17,37,44,58].

Las vacunas acelulares se utilizan con éxito en Japón desde 1981[59] y en EE.UU la FDA en 1991 autoriza su uso como dosis de refuerzo a los 15-18 meses y a los 4-6

años de edad (cuarta y quinta dosis) [60,61] y desde julio de 1997 para la primovacunación[62]

En España, en 1998, se comercializa la vacuna acelular (Pa), que se presenta combinada con toxoide tetánico, diftérico y con componentes antigénicos específicos de *B. pertussis* adsorbida en sales de aluminio. Es los siguientes años las CCAA fueron sustituyendo la vacuna DTPe, especialmente la dosis a administrar a los 18 meses, por la DTPa, que presentaba un menor efecto reactogénico. A partir del año 2000 la administración de una 5ª dosis de DTPa a los 4-6 años, se fue incorporando progresivamente[3, 63]. En la figura 5 vemos como las tasas de vacunación a esta edad son menores, con un repunte desde el 2011 con la entrada en los diferentes calendarios de la vacuna de baja carga antigénica (dTpa).

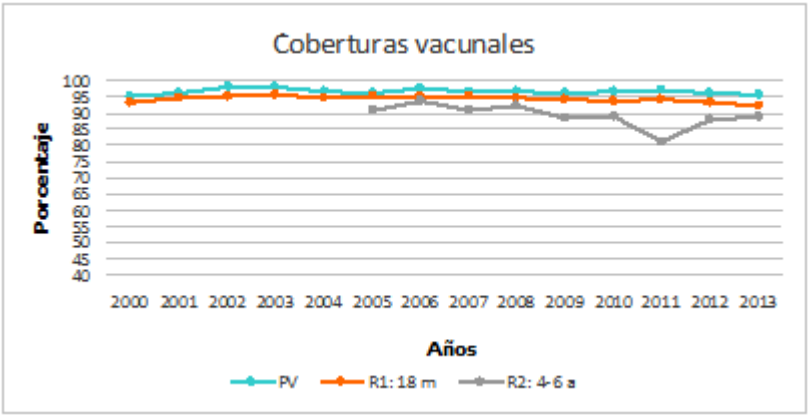


Figura 5.- Porcentajes de coberturas vacunales. Primovacunación (PV); R1: refuerzo de los 18 meses; R2: Refuerzo de los 4-6 años. (Datos de la página web del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)[116].

Existen diferentes preparados vacunales que varían en su composición y dependiendo de la presentación comercial la vacuna puede contener entre 1 y 5 antígenos de *B. pertussis* (Tabla 1) :

- Toxina pertúsica (TP), inactivada químicamente u obtenida genéticamente,
- Hemaglutinina filamentosa (FHA),
- Proteína pertactina (PRN), y
- Uno o dos tipos de aglutinógenos o proteínas de las fimbrias (AGG) [7,51,58].

Las vacunas difieren entre sí no sólo en el número y la cantidad de componentes antigénicos, sino también con respecto al clon bacteriano utilizado para la producción primaria de antígenos, métodos de purificación y desintoxicación,

adyuvantes y el uso de conservantes, tales como tiomersal[64]. Las vacunas deben almacenarse a 2-8° C.

La contribución exacta de los diferentes antígenos de Pa a la protección no está clara. Tampoco se han documentado cambios significativos en la eficacia de las vacunas Pa en función de los cambios en el tiempo de la composición genética de las cepas de Bordetella en circulación[10,14].

La inmunogenicidad y eficacia de la vacuna vienen determinadas en gran parte por su composición [5] y el número de componentes[14]:

- La TP, la FHA y la PRN son componentes esenciales
- El papel inmunógeno de algunos aglutinógenos (AGG 1,2 y 3) presentes en algunas vacunas no está bien definido
- Y la PRN parece ser un componente importante para el incremento de la eficacia.
- Una revisión de la Cochrane[37] concluye que las vacunas de multicomponentes presentan una mayor eficacia protectora, estimando la eficacia de las vacunas acelulares con ≥ 3 componentes en un 84-85% para prevenir la tosferina típica y en 71-78% para la tosferina leve.
- Otra revisión sistemática que incluyó 49 ensayos controlados y aleatorizados y tres estudios de cohortes concluyó que las vacunas con Pa con 1 y 2 componentes tenían eficacias absolutas más bajas que las vacunas con ≥ 3 componentes: 67-70 % de eficacia en comparación con 80 a 84 % respectivamente[46].
- Hay otros estudios, realizados después de un largo uso a gran escala de vacunas de 2 componentes que contienen Pa (principalmente en Suecia y Japón[10]) y de la vacuna de 1 componente de Pa en el programa nacional de inmunización de Dinamarca[65] que parecen demostrar altos niveles de efectividad en la prevención de la tosferina, independientemente del contenido de antígenos.

También se ha documentado una mayor protección en aquellos niños que recibieron la serie primaria de vacunación con vacunas de células enteras, frente a los que recibieron la serie con preparados acelulares [3,27,33,36,66]. Sin embargo, no parece razonable recomendar de nuevo su utilización, en tanto no se disponga de vacunas de células enteras modificadas para disminuir su reactogenicidad[33,35,66].

Ambos tipos de vacunas han demostrado ser seguras, inmunógenas y eficaces, con estimaciones de eficacia contra la enfermedad típica causada por *B. pertussis* que van desde el 78% al 85% para vacunas acelulares y del 38% al 92% para vacunas de células enteras en lactantes y niños pequeños después de 3 a 4 dosis, aunque con mayor variabilidad para estas últimas[67, 68].

La frecuencia de acontecimientos adversos después de la vacunación primaria con Pa no fue diferente de la observada en el grupo de control, sin importar el número de componentes que incluía la vacuna[46]. Tras la cuarta y quinta dosis de DTPa, se ha notificado la tumefacción benigna y transitoria de la extremidad entera en hasta un 2,7% de los vacunados que cede espontáneamente y sin secuelas. Se desconoce la contribución relativa de los distintos componentes de la DTPa a esta reacción[42]. Con el objetivo de reducir la reactogenicidad de las inyecciones de refuerzo administradas a adolescentes y adultos, se han formulado vacunas antipertusis acelulares con una concentración reducida de antígeno (dTpa)[68].

Nombre comercial	COMPOSICIÓN (fichas técnicas)[57]								
	P	HA	PRN	Agt 2,3	Toxoide diftérico	Toxoide tetánico	Otras vacunas	rimovacunación	Refuerzo
V. HEXAVALENTE (DTPa)									
INFARIX HEXA®	25 µg	25 µg	8 µg		≥30 UI	≥40 UI	VHB, Hib, IPV	2-3 dosis	En niños < 4 años
V. PENTAVALENTE (DTPa)									
INFANRIX-IPV+Hib®	25 µg	25 µg	8 µg		≥30 UI	≥40 UI	Hib, IPV	3 dosis	Niños ≤5 a.
PENTAVAC®	25 µg	25 µg			≥30 UI	≥40 UI	Hib, IPV	3 dosis	Niños
HEXYON®	25 µg	25 µg			≥20 UI	≥20 UI	VHB, Hib	3 dosis	Niños ≤24 m.
**PEDIACEL®*	20 µg	20 µg	3 µg	5 µg	≥30 UI	≥40 UI	Hib, IPV	3 dosis	Hasta los 4 años
TRIVALENTE (DTPa)									
INFANRIX®	25 µg	25 µg	8 µg			≥40 UI			Niños < 7 a.
TRIVALENTE (dTpa)									
BOOSTRIX®	8µg	8 µg	2,5 µg		≥2 UI	≥20 UI			1 dosis > 4 años**
TRIAXIS®	2,5 µg	5 µg	3 µg	5 µg	≥2 UI	≥20 UI			1 dosis > 4 años***

Tabla 1.-Vacunas que contienen DTPa/dTpa autorizadas en España

TP Toxoide pertúsico; *FHA* Hemaglutinina filamentosa; *PRN* Pertactina; *Agt* (aglutinógenos, proteínas de las fimbrias tipos 2 y 3). * Autorizada en España pero no disponible todavía. ** Según recomendaciones oficiales. *** Indicaciones e intervalos de dosis según recomendaciones oficiales

2.2 dTpa

En el 2001 se comercializó en Alemania (Boostrix®) y en Canadá (Adacel®) dos vacunas acelulares indicadas para la vacunación de adolescentes y adultos, cuya característica es la menor carga antigénica (pa) en comparación con la de los preparados pediátricos (Pa), combinadas con los toxoides diftérico tipo adulto (d) y tetánico (T), la vacuna combinada dTpa. Los estudios realizados han demostrado su inmunogenicidad, y eficacia al ser administradas como dosis de refuerzo en niños mayores de 4 años[7,71], adolescentes[12,68,72,73,74] y adultos[17,28,68,75,81] con una menor frecuencia y menor intensidad de efectos adversos, sobre todo locales, frente a los causados por la DTPa[72,77]. No se puede utilizar para la primovacunación. En España existen dos preparados (tabla 1):

- Boostrix ® es tricomponente para *B pertussis* (TP, HFA, y PER) y su contenido antigénico es una tercera parte de su equivalente pediátrico (Infanrix); está comercializada para niños mayores, adolescentes y adultos[78]
- Triaxis ® es multicomponente para *B. pertussis* (TP, HAF, PER, AGGs 1 y 2) y con un contenido antigénico de *B. pertussis* inferior al de la vacuna acelular de uso pediátrico equivalente; está comercializada en España para personas mayores de 4 años[79].

Estudios iniciales de eficacia vacunal pusieron de manifiesto la no inferioridad de las vacunas tipo dTpa frente a las DTPa, en términos de inmunoprotección, no encontrándose diferencias entre los niños receptores de dTpa y DTPa a los 4-6 años de edad[66,71]. Sin embargo en USA la vacuna de baja carga solo está autorizada para personas mayores de 10 años (Adacel®) [93].

Programas de vacunación en España

1. Primovacunación y refuerzo durante el segundo año

En la tabla 2 podemos ver las modificaciones de la vacunación frente a la tosferina desde la incorporación al calendario vacunal hasta la actualidad en España[3,56,80].

	Vacunas	Cambios
1965	DTPe	Introducción de dos dosis anuales en niños 3 m-3 a
1967	DTPe	Tercera dosis
1975	Calendario vacunal: DTPe	3, 5, 7 meses
	DT (refuerzo)	15 meses
	T (refuerzo)	6 y 14 años
1979-1985	DT	18 meses
1995-1996	DTPe	2-3, 4-5, 6-7 (según CCAA)
	DTPe (refuerzo)	15-18 meses
	DT (refuerzo) (opcional DTPe)	6-7 años
	dT (refuerzo)	14 años y recomendándose cada 10 años
2000-2001	Primovacunación	2-4-6 meses
	5ª dosis DT/DTPa	4-6 años
	dT	14-16 años
2000-2005	DTPa	18 meses 4 – 6 años se incorpora progresivamente en las distintas CCAA
2004	DTpa	Personal sanitario[124] al cuidado de niños prematuros y RN que precisan hospitalización
2005	DTPa	En todas las CCAA y para todas las dosis administradas
2005	dTpa	Ceuta y Melilla incluyen la 6ª dosis con las vacunas de menor carga antigénica 14-16 años
2011	dTpa	A los 14 años en la Comunidad de Madrid
	dTpa	Varias comunidades autónomas sustituyeron DTPa de los 4-6 años por dTpa

Tabla 2.- Cambios en los esquemas vacunales

La primovacunación en el lactante y la primera dosis de refuerzo en el segundo año de vida tienen un importante impacto en la protección de los niños pequeños frente a tosferina. A pesar de la amplia variación en los esquemas vacunales de los países de nuestro entorno[53, 78,79], todos ellos utilizan un esquema similar. En la tabla 3 podemos ver diferentes esquemas de primovacunación en Europa, que se puede ampliar en la web del ECDC [53]. La recomendación de la OMS es iniciar la primera dosis a las 6 semanas y las siguientes: 10-14 semanas y 14-18 semanas[10].

País	Edad de serie primaria (meses)	Niños	Adolescentes
España	2, 4, y 6	18 m y 4-6 a	14 a
Austria	2, 4, y 6	12-24 m	13-16 a
Bélgica	2, 3, y 4	15 m y 5-7 a	14-16 a
Finlandia	3, 5, y 12	4 a	14-15 a
Francia	2, 3, y 4	16-18 m	11-13 a
Alemania	2, 3, y 4	11-14 m y 5-6 a	9-17 a
Italia	3, 5, y 11 (refuerzo)	5-6 a	11-15 a
Polonia	2, 3, y 4	11 m y 4 a	
	2, 4 y 6	16-18 m y 6 a	
Suiza	2, 4, y 6	15-24 m y 4-7 a	11-15 a (catch-up)
Reino Unido	2, 3, y 4	3 a y 5 a	
Canadá	2, 4, y 6	18 m y 3-5 a	14-16 a
Australia	2, 4, y 6	4 a	15-16 a
EEUU	2, 4, y 6	15-18 m y 3-5 a	11-12 a

Tabla 3.-Calendario de la primovacunación y dosis de refuerzo en diferentes países. Web del ECDC [53]

En España la pauta de vacunación para las tres primeras dosis es 2, 4 y 6 meses combinadas con otras vacunas: Hexavalente, pentavalente y hexavalente respectivamente. El calendario de mínimos recomendado por El Comité Interterritorial del Sistema Nacional de Salud[107] está reflejado en la figura 6:

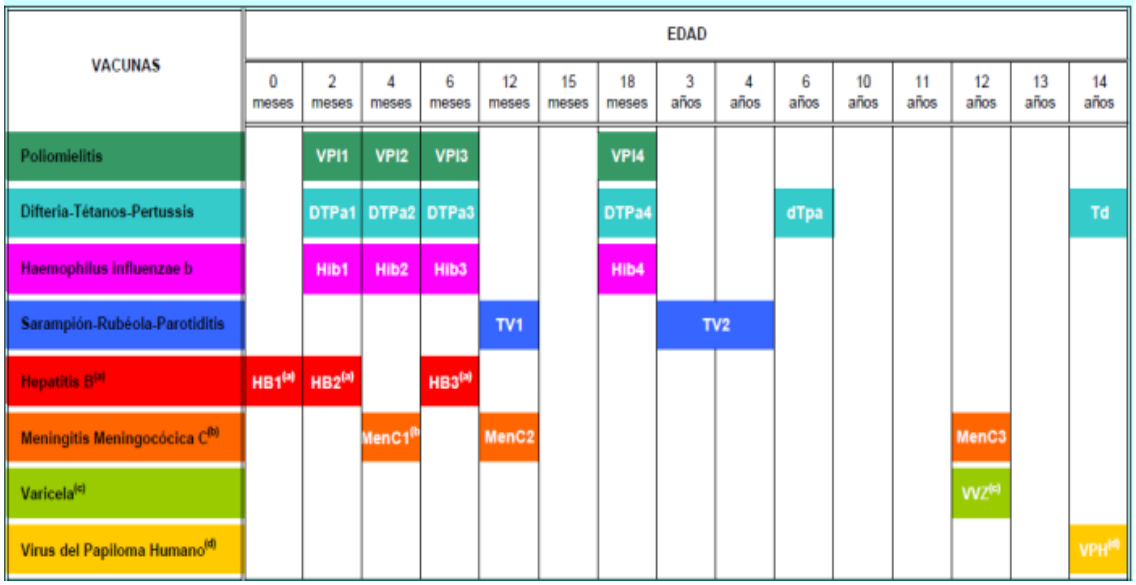


Figura 6.- CISNS. Calendario común de vacunación infantil 2014[107]

En esta serie primaria hay que tener en cuenta tres aspectos importantes[3]:

1º.- Edad para la primera dosis:

Es importantes el inicio precoz de la primovacunación, con el objetivo de que el tiempo de ventana entre el nacimiento y la primera dosis sea el menor posible, ya que se ha visto que esta confiere ya protección frente a la enfermedad grave, aunque en general, se requieran al menos 2 dosis de la vacuna para una protección efectiva[82]. La recomendación de la OMS es iniciar la primera dosis a las 6 semanas y las siguientes: 10-14 semanas y 14-18 semanas[10].

2º.- El intervalo entre dosis:

En la primovacunación el intervalo más favorable es de dos meses entre dosis, siendo la pauta más recomendable la que comienza a los dos meses de edad y finaliza a los 6[3].

3º.- La edad para el refuerzo:

La disminución de anticuerpos con el tiempo hace recomendable la administración de una dosis de refuerzo DTPa lo más temprano posible en el segundo año de vida, con independencia del tipo de calendario utilizado en la primovacunación[25,65,78].

En cuanto a los componentes de las vacunas en estas edades, actualmente la mayoría de los países desarrollados utilizan la DTPa para la primovacunación y el refuerzo del segundo año de vida, salvo Polonia en Europa, que continúa con la vacuna de células enteras[78]. La OMS recoge la posibilidad de usar DTPe en la primovacunación y en los refuerzos por debajo de los 7 años en aquellos países que no puedan costearse las vacunas acelulares[10].

En principio, el mismo tipo de vacunas (Pe o Pa) deben administrarse durante todo el curso primario de vacunación. Sin embargo, los limitados datos disponibles no sugieren que los cambios interfieran en la seguridad o la inmunogenicidad. Por lo tanto, si el tipo anterior de la vacuna es desconocida o no está disponible, cualquier vacuna de células enteras o vacuna acelular se podrá utilizar para las dosis subsiguientes[10].

Si la serie se interrumpe, los niños deben reanudarla sin repetir las dosis

anteriores. Como norma general los niños de entre 1 y <7 años de edad que no han sido vacunados deben recibir 3 dosis de una vacuna de células enteras o acelular a intervalos de, al menos, cuatro semanas entre ellas, y la primera dosis de refuerzo a los 6 meses de la primovacunación. La quinta dosis (refuerzo en prescolares, entre 4 y 6 años, en el esquema vacunal sistemático y que analizaremos en el siguiente apartado) se administraría a los 6 meses del primer refuerzo, excepto si el niño tiene menos de 4-6 años, en cuyo caso se hará a esta edad. Esta última dosis no se administrará si la cuarta dosis se administró con 4 o más años de edad[58].

2. Refuerzo en preescolares:

Justificación:

1.- A pesar de amplias coberturas vacunales frente a tosferina y las bajas tasas de incidencia registradas desde 1996 hasta 2010, la enfermedad mantiene el patrón cíclico de presentación con ondas epidemiológicas cada 3-5 años.

2.- Una distribución bimodal, niños menores de un año, sobre todo lactantes menores de dos meses que todavía no han recibido la vacuna, y adolescentes >15 años y adultos[3,6,7,43]. Hechos que se hacen patentes en los estudios epidemiológicos de los diversos brotes que se han venido produciendo [6,13,16,19,43,86,87], confirmándose la misma tendencia en la mayoría de los países desarrollados[3,14,15].

3.- La disminución de la inmunidad con la edad, explicaría en parte, el aumento observado de la tosferina en los niños en edad escolar, adolescentes y adultos[25,26,29,83,84] y la elevada tasa de ataque en niños bien vacunados[85]. Estos estudios permiten ver además los efectos positivos de la aplicación del refuerzo a esta edad[17,114]. De esta forma se consigue:

1º Reducir la morbilidad causada por la tosferina en niños de 8-12 años

2º Incrementar la inmunidad de grupo

3º Reducir las tasas de transmisión de la enfermedad a niños y neonatos

4º Prevenir más casos de enfermedad que con la primovacunación solamente.

Por lo tanto estos estudios sugieren que en entornos de baja incidencia, una serie primaria de 3 dosis y un recuerdo en el segundo año de vida pueden proporcionar una protección insuficiente para los niños > 6 años lo que sugiere la

conveniencia de un refuerzo adicional en el momento de ingreso a la escuela[84]. Estas recomendaciones han sido adoptadas por la mayoría de los países europeos y los países representados en el GPI (Iniciativa Global para la Tosferina); calendarios que incluyen 3-5 dosis de vacuna administrada entre las edades de 2 a 34 meses, seguidas por una dosis adicional de refuerzo a los 4-6 años[42,71,84,88,89]. La OMS recomienda una dosis de refuerzo para los niños de entre 1 y 6 años de edad, preferiblemente en el segundo año de vida[10].

En España la mayoría de las Comunidades Autónomas han sustituido a esta edad la vacuna con carga antigénica estándar por la dTpa, basándose en las recomendaciones de publicaciones científicas y especialmente en la pauta recomendada por el CISNS[3,92,107](figura 6). El CAV considera ambos preparados adecuados para su utilización como refuerzo a los 4-6 años[120] (figura 7):

VACUNA	Edad en meses						Edad en años		
	0	2	4	6	12-15	15-18	2-3	4-6	11-12
Hepatitis B[1]	HB	HB	HB	HB					
Difteria, tétanos y tosferina[2]		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		DTPa o Tdpa	Tdpa
Haemophilus influenzae tipo b[3]		Hib	Hib	Hib		Hib			
Poliomielitis[4]		VPI	VPI	VPI		VPI			
Meningococo C[5]		MenC			MenC				MenC
Neumococo[6]		VNC	VNC	VNC	VNC				
Sarampión, rubeola y parotiditis[7]					SRP		SRP		
Virus del papiloma humano[8]									VPH
Rotavirus[9]		RV 3 dosis							
Varicela[10]					Var		Var		
Gripe[11]				Gripe					
Hepatitis A[12]					HA 2 dosis				

Sistemática — Recomendada — Grupos de riesgo

Figura 7.- Calendario recomendado por el CAV[56,120]

3. Vacunación en adolescentes y adultos jóvenes

Justificación:

1.- El incremento de la incidencia entre adolescentes y adultos[74,85] como se ha visto en los brotes recientes de tosferina en USA[10,12,13,86] y en diferentes países europeos aunque de una forma más suave[9,85,94].

2.- La disminución de la inmunidad, vacunal o natural.

3.- La ausencia del efecto booster ocasionado por la disminución de la enfermedad, que se producía en la era prevacunal, pueden explicar que sean adolescentes y adultos los individuos susceptibles de enfermar, ya sea de forma sintomática o no[6,7,26,27].

4.- La susceptibilidad a la enfermedad de ese grupo etario es responsable en países desarrollados de la aparición cíclica, cada 3 a 5 años, de casos pediátricos, especialmente en el lactante no vacunado o insuficientemente inmunizado[17,24]. Y el primer objetivo será pues, proteger al propio adolescente y además disminuir las fuentes de infección por B. pertussis en la comunidad especialmente para lactantes de menos de 6 meses[27,28,69].

5.- La experiencia en otros países, parecen indicar que es una estrategia segura, eficaz y coste-efectiva[6,16,17,68,69,72,77,83], disminuyendo la incidencia de la tosferina en el grupo.

6.- Por otro lado la población diana es fácil de identificar y el programa de inmunización sencillo de aplicar. La infraestructura ya organizada de inmunización a ese grupo etario facilita su implementación y se trata de sustituir la dosis de dT por dTpa a los 14-16 años[3,7,81,83].

Desde 2005 diferentes organismos y grupos de reconocimiento mundial empiezan a recomendar la utilización de la dTpa como dosis refuerzo en los adolescentes para evitar el repunte en estas edades (tabla 4). El calendario de mínimos propuesto por el Comité Interterritorial del Sistema Nacional de Salud[3,107] solo recoge el refuerzo con dTpa a los 6 años y a los 14 años propone solo dT, que se repetirá una vez más en la etapa adulta (figura 6). En España solo la comunidad de Madrid[94] y la ciudad autónoma de Melilla administran la dTpa a los 14 años[107]. El Comité Asesor de Vacunas de la AEP recomienda la vacunación con dTpa en el adolescente[122] (figura 7).

Hasta el momento no hay evidencias claras de que la aplicación solo de este programa de vacunación en la adolescencia tenga un impacto significativo sobre la tosferina grave del lactante y se plantean una serie de cuestiones pendientes[3,7]:

- La contribución de la vacunación de adolescentes y adultos sobre la carga de enfermedad en niños pequeños podría ser pequeña teniendo en cuenta los patrones sociales de contacto.
- La ausencia de información fidedigna sobre la carga de enfermedad en adolescentes y adultos españoles.
- El desconocimiento de la cobertura de vacunación necesaria en adolescentes para tener un impacto sobre la enfermedad en niños pequeños (la cobertura con dT a escala nacional fue del 72,4% en 2011).
- El desconocimiento de la duración de la protección proporcionada por la administración de una o varias dosis y si podrían producir el desplazamiento de la enfermedad a mayor edad.
- La existencia de dudas sobre la aceptabilidad de la administración repetida de dosis de vacuna dTpa y sobre la eficiencia de su inclusión en el programa de vacunación

4. Vacunación sistemática del adulto

Similares razones para recomendar el refuerzo en los adolescentes se pueden aplicar a los adultos:

1. La pérdida de protección frente a la tosferina es un hecho a partir de los 10 años del anterior refuerzo[17,97,98].
2. El objetivo principal de la sustitución de una dosis de dT con dTpa es proteger al adulto contra la tosferina.
3. El objetivo secundario es reducir el reservorio de la tosferina en la población general y por lo tanto potencialmente:
    - Disminuir la exposición de las personas de mayor riesgo de infección complicada
    - Reducir el coste y evitar la tosferina en centros públicos de salud y otras instituciones

Una dosis de refuerzo cada diez años dTpa demostró ser altamente inmunogénica, con un perfil de seguridad aceptable en esta población de adultos[28,102] y eficaz en la prevención de la enfermedad por *B. pertussis* en adolescentes y adultos jóvenes[4,68,69].

ACIP en octubre de 2005 recomendó el uso rutinario de una dosis de dTpa en

adultos de 19 a 65 años en sustitución de la dosis de dT, con el objetivo de reducir la morbilidad asociada a la tosferina en los adultos y reducir el riesgo de transmisión a las personas en mayor riesgo de enfermar y presentar complicaciones[99,109]. En 2012 se hizo extensiva la vacunación a todos los adultos incluidos los mayores de 65 años[99] y el refuerzo rutinario con dTpa a todos los adultos en caso de heridas tetanígenas, en vez de la administración de dT[17,100].

El grupo para La Iniciativa Global para la tosferina (GPI) hace extensiva su recomendación para los adultos y entre estos remarca la importancia de favorecer la vacunación en determinados grupos de mayor riesgo[42].

Diferentes países (EEUU, Canadá, Alemania, Austria, Francia) recomiendan un refuerzo con dTpa en la edad adulta, con un intervalo de 10 años[50] (tabla 4).

	Refuerzo en niños y adolescentes	Refuerzos en adultos
Austria	12-24 meses y 13-16 años	Cada 10 años
Bélgica	15 meses, 5-7 años, y 14-16 años	Nido, trabajadores sanitarios, adultos en contacto con niños pequeños, cuidadores
Finlandia	4 años y 14-15 años	
Francia	16-18 meses y 11-13 años	Nido, todos los adultos que no han recibido ninguna vacuna de tosferina en los últimos 10 años, trabajadores sanitarios.
Alemania	5-6 años, y 9-17 años	Nido, todos los adultos que recibieron vacuna acelular hace más de 10 años
Italia	5-6 años, y 11-15 años	..
Polonia	11 meses y 4 años	..
Polonia	16-18 meses y 6 años	..
Suiza	15-24 meses y 4-7 años, (11-15 años catch-up)	..

Tabla 4.- Estrategias vacunales en países europeos. Web del ECDC[53]

La Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene[118] recomendó, en el calendario del adulto de 2007 y lo ratificó en el de 2009, sustituir la primera dosis de recuerdo de vacuna dT por la dTpa. En este mismo sentido se manifiesta la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología[6].

Sin embargo, las recomendaciones del Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad de 2009 contemplan, para las personas correctamente primovacunadas en la infancia, la administración de una única dosis de vacuna dT hacia los 65 años de

edad[72,124]. Esta estrategia no resuelve el problema de la tosferina y en este sentido el recuerdo decenal con vacuna dTpa podría ser una política vacunal a considerar[6,28].

Entre las principales limitaciones de esta estrategia vacunal podemos destacar

- El acceso más difícil a esta población, que por otra parte no percibe a esta enfermedad como un problema serio, lo que conlleva bajas coberturas vacunales aún en países con excelentes programas de inmunización, dificultando el desarrollo de la inmunidad de grupo[30].
- Mayor coste económico[41]. Son necesarios más datos sobre el impacto de la tosferina en el adulto, en relación a los costes directos e indirectos de la enfermedad, y la influencia sobre la infección en el niño[81].
- El cambio de dT por dTpa sería relativamente fácil, en los países en donde el calendario vacunal incluye refuerzos de dT cada 10 años. Intervalos de 10 años parecen ser seguros y razonables[17,28] y es el recomendado en la ficha técnica de Boostrix ®[78]. La ACIP recomienda sobre todo en grupos de mayor riesgo la vacunación con dTpa incluso con intervalos menores de 10 años desde la última dosis con dT[95,99,109].

5. Otras estrategias

Los programas de inmunización pediátrica universales con DTPa, (cinco dosis) y refuerzos sucesivos con dTpa en la adolescencia y en la edad adulta parecen no ser estrategias suficientes para reducir la circulación de *B. pertussis* y proteger a los bebés contra la enfermedad grave. Y aunque si ha llevado a la disminución de la incidencia entre los adolescentes parece tener poco impacto en la infancia[101]. Por lo tanto se debe de prestar una atención especial dirigida hacia los grupos de alto riesgo de transmisión (personal sanitario, mujeres embarazadas). Esta es una tarea difícil teniendo en cuenta la baja cobertura de inmunización de los adultos en todos los países[12,18,21,101]. Para algunos expertos lo más razonable y efectivo es la revacunación universal del adolescente y del adulto, cada 10 años con la vacuna dTpa[28,102], "otra inmunización que va más allá de la infancia"[6.] Queda por ver si se logra alcanzar elevadas coberturas; si fuera así como afirma Cherry en un reciente editorial, la tosferina podría ser controlada y quizás eliminada, al igual que se ha conseguido con la difteria y el tétanos en muchos países[21,98].

No obstante se están llevando a cabo o valorando nuevas estrategias para conseguir dichos objetivos. Así, la vacunación frente a la tosferina se debería considerar prioritaria en los siguientes grupos:

1. Personal sanitario: La vacunación de los profesionales de la salud, es decir cualquier sanitario cuya actividad implique contacto directo con los niños (obstetras, pediatras, neonatólogos, urgencias y UCI pediátricas) para reducir la morbilidad asociada a la transmisión de la tosferina en los centros sanitarios es una estrategia recomendada en diferentes países. En los últimos años se han publicado numerosos brotes nosocomiales de tosferina, siendo los trabajadores los primeros afectados[17] y a menudo la fuente de infección para los pacientes ingresados[103]. Desde el punto de vista económico, esta estrategia es costo efectiva[98,104,124] y ha sido recomendada por la OMS[1] y por la ACIP[104]. En España se establece en el 2004 aunque se desconoce la cobertura de esta recomendación[3]. En el 2011 la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, a solicitud del Centro Nacional de Epidemiología realiza las siguientes consideraciones: "Con la finalidad de reducir la transmisión de la infección a los niños en los que la enfermedad puede cursar con complicaciones graves, se recomienda la vacunación con dTpa al personal sanitario que trabaja en áreas de pediatría y obstetricia, siempre que no hayan recibido con anterioridad dicha vacuna e independientemente del tiempo transcurrido desde la última dosis de vacuna dT. Y puede ser costo-eficaz si se logran tasas de cobertura elevadas"[3,7].

2. Educadores y cuidadores de guarderías y escuelas infantiles: Aunque hay menos evidencia sobre la vacunación de otros profesionales, la inmunización de los trabajadores de guarderías que cuidan niños menores de tres años contribuiría a disminuir la enfermedad entre este colectivo que pueden ser fuente de transmisión de los niños que cuidan[3,7].

3. La estrategia de nido o vacunación de padres y adultos que conviven con lactantes[7,17,30,42,72,76,81,98] y la vacunación a la mujer embarazada[10,16,105,106] que por su importancia y reciente implantación se verán con detalle en sendos apartados.

4. Vacunación del RN: Controvertida por el momento y aún no recomendada por ningún organismo oficial. Por un lado no se dispone de preparados monocomponentes de tosferina y en segundo lugar se han descrito

interferencias con otras vacunas del calendario, como hepatitis B y Hib[65,110,111]. En un estudio a largo plazo iniciado en el 2007 en Australia, los datos iniciales sugerían que una vacuna de tosferina acelular (Pa) al nacimiento y al mes de vida induce una respuesta con títulos protectores de Ac IgG frente a los componentes de la vacuna (TP, HAF y pertactina) sin reducir la respuesta a posteriores dosis del calendario estándar[113]. Los mismos grupos fueron seguidos y evaluados a los 4 años de edad observándose que los niños que fueran vacunados al nacimiento y al mes de vida presentaban una respuesta de Ac anti TP tras el refuerzo, más baja que el grupo que recibiera la primera vacuna a las 8 semanas de vida[65]. Un estudio piloto de Halasa et al[112], en el que se administró DTPa al nacimiento, alerta sobre posibles mecanismos de interferencia con posteriores vacunas, incluida la respuesta a posteriores de DTPa. Se necesitarán más investigaciones que puedan aclarar estas dudas. En este sentido será de enorme interés un estudio multicéntrico australiano[65] puesto en marcha para dar respuesta a estas cuestiones:

- Posibilidad de tolerancia a los antígenos de pertussis
- Aumento de la reacciones adversas a las dosis de refuerzo
- Posible interferencia con la respuesta inmune a otros antígenos administrados concomitantemente

6. Vacunación de tosferina en la embarazada

Se han adoptado diferentes estrategias para la prevención de la tosferina, una de ellas es la vacunación de la mujer embarazada, medida dirigida especialmente a los lactantes menores de 3 meses, que son los que presentan mayor morbimortalidad[126]. Esta medida proporciona una doble protección, por una parte confiere anticuerpos protectores al niño hasta el momento en que puede recibir la primera dosis de vacuna frente a tosferina y por otra evita la enfermedad en la madre[127-129].

En cuanto a la protección del lactante hasta el momento de su vacunación, hay que destacar que en un elevado porcentaje de contagio en los lactantes se produce en el ambiente doméstico, siendo la madre una persona que comparte gran parte del día con el bebé[127-129].

En lo referente a la protección de la madre, existen múltiples trabajos de seroprevalencia en las mujeres embarazadas, que muestran la caída de títulos de anticuerpos protectores frente a tosferina. Datos publicados recientemente de la

Comunidad Autónoma de Cataluña muestran cifras del 2%, lo cual es un dato más que apoya la vacunación con dTpa durante la gestación[130].

La vacunación frente a tosferina en la embarazada, puede suscitar diferentes dudas a los profesionales sanitarios implicados en su puesta en marcha (matrones/as, enfermeros/as, ginecólogos/as) y a los propios pacientes, por lo que implica la administración de una vacuna durante la gestación. Con este documento se pretende intentar aclara algunas de ellas.

Como es habitual, cuando hablamos de una medida preventiva, que está dirigida a personas sanas, lo primero que hay que evaluar es la SEGURIDAD, en este caso doblemente, ya que debemos asegurar la integridad de la madre y la del niño.

Existen datos de estudios de cohortes retrospectivos donde se vacunó principalmente a mujeres en el primer trimestre como medida profiláctica, donde la incidencia de abortos espontáneos o inducidos no aumentó, a su vez no se han mostrado diferencias significativas entre partos pretérmino, edad gestacional o peso al nacimiento entre los niños cuyas madres había recibido dTpa y las que no la habían recibido[131]. Recientemente se ha reportado un ensayo clínico fase 1-2 en el que se evalúa la seguridad de vacunación con dTpa en la gestante administrada entre las semanas 30-32 (tercer trimestre) y como control la vacunación en mujeres no gestantes, en el cual no existen diferencias significativas entre la reacciones adveras tanto locales como sistémicas, en ambos grupos. En conclusión, las preocupaciones por la seguridad tanto de la madre como del feto, no se han confirmado pues no se han declarado efectos adversos relevantes con esta práctica.

Siguiente cuestión a plantearnos cuando se evalúan vacunas es la **INMUNOGENICIDAD,** y en el caso de la vacunación en la embarazada son muy importantes los tiempos de administración.

¿La vacunación de la madre en el posparto sería una medida adecuada?

La vacunación posparto podría, potencialmente, proporcionar una protección indirecta temporal (a través de la madre) y la protección directa (a través de la lactancia materna) para el bebé a partir de las 2 semanas de edad. Debido a que el período de incubación de la tosferina es de 7 a 21 días y la mayor mortalidad de esta enfermedad en los menores de 6 semanas parece claro que la protección durante este período posparto de las primeras 2 semanas es fundamental y que la vacunación de la mujer tras el parto no es la mejor medida para proteger al lactante de tosferina, o al menos, no lo sería de forma aislada[133,134].

Según lo expuesto anteriormente, lo más adecuado sería vacunar durante la gestación, surgiendo otra cuestión, cuál sería el trimestre de la gestación para obtener una inmunogenicidad óptima para el recién nacido. Numerosos trabajos demuestran que la inmunización en las fases iniciales de la gestación genera una protección insuficiente frente a tosferina en el posparto inmediato. La inmunización durante el tercer trimestre de la gestación es el mejor momento para alcanzar título de anticuerpos frente a *B. pertussis* protectores para el recién nacido desde el primer día de vida[135].

En cuanto a la coadministración con otras vacunas o Ig durante la gestación, la vacuna de la gripe estacional, en caso de temporada gripal, se puede administrar junto con la de la tosferina (dTpa)[136,137].

Las vacunas dTpa (Boostrix® y Triaxis®) actualmente disponibles ambas en nuestro país, también pueden administrarse de forma simultánea con otras vacunas o inmunoglobulinas en lugares anatómicos diferentes. No son necesarias medidas especiales por riesgo de interferencia con otros productos biológicos (inmunoglobulinas, sangre, etc.) o fármacos, con la excepción de los tratamientos inmunosupresores, que pueden impedir alcanzar una respuesta adecuada[137.]

¿Interfieren los anticuerpos maternos con los del niño?

El posible «efecto blunting» (respuesta inmune reducida en los lactantes vacunados como consecuencia de la presencia de los anticuerpos transferidos por la madre vacunada durante el embarazo), no parece tener relevancia clínica.

Existen datos publicados de una discreta disminución de títulos de anticuerpos en los lactantes, tras recibir las 3 dosis de primovacunación, en comparación con el grupo placebo cuyas madres no había recibido dTpa, desapareciendo estas diferencias antes y después de la dosis de recuerdo, y teniendo en cuenta que el tamaño muestral es muy bajo[138]. Recientemente se ha publicado un ensayo clínico fase 1-2 randomizado, doble ciego en el cual se administra dTpa a gestantes entre las semanas 30-32 y también se reporta la adecuada respuesta vacunal del lactante cuya madre ha recibido Tdpa[52].

Recomendaciones oficiales:

En octubre de 2011, ACIP recomendó la vacunación de las mujeres embarazadas no vacunadas con una dosis de vacuna dTpa, posteriormente en el año 2012 el ACIP amplió la recomendación a todas las mujeres embarazadas,

independientemente de que hubieran sido vacunadas o no con dTpa antes del embarazo y recomendó administrar una dosis de esta vacuna en cada embarazo, independientemente del tiempo transcurrido desde el embarazo anterior. Esta misma estrategia ha sido adoptada en otros países como Canadá, Reino Unido y las CC.AA de Cataluña y Asturias que han implantado la vacunación con dTpa en la embazada en nuestro país[3,9,105,120,137,139].

Estrategia del nido

La reemergencia de la tosferina es un problema de salud pública y supone uno de los grandes fracasos en el control de enfermedades inmunoprevenibles. Los cambios epidemiológicos que se han ido observando en los últimos 25- 30 años en países con elevadas coberturas vacunales (Estados Unidos, países de la EUVAC-NET, Australia), con aparición de brotes importantes y una distribución bipolar por edades justifican la adopción medidas para intentar proteger al recién nacido y el lactante menor de 6 meses, que por su edad no ha iniciado o no ha completado la primovacunación, ya que la mayor letalidad se da en esta franja etaria (tosferina maligna)[8,9,140,141].

Una de las estrategias posible es la administración de un booster con dTpa al adolescente y adulto que, por disminución de la inmunidad vacunal o natural, sean susceptibles. Y de forma prioritaria, en aquellos con más posibilidades de contacto estrecho con un lactante, la implementación de la estrategia del nido (cocooning), sería una medida que podría tener a priori, impacto sobre la incidencia de la tosferina en esta franja de edad. La Global Pertussis Initiative (GPI) estableció en 2005 la estrategia del nido como una de las medidas preventivas en el lactante susceptible en aquellos países donde económicamente fuera factible[8,140].

Las condiciones ideales de implementación serían la vacunación de la futura madre a partir del tercer trimestre de embarazo, la del padre y otros convivientes/cuidadores (hermanos, abuelos) del bebé dos semanas antes de la fecha prevista de parto para poder desarrollar una respuesta vacunal protectora antes del nacimiento del bebé susceptible[142,143].

No obstante, no deja de tener limitaciones y quizás la estrategia del nido por sí sola no es probable que pueda evitar las muertes relacionadas con la tosferina en el recién nacido, la complementación con la vacuna de la embarazada en el tercer

trimestre del embarazo podría ser la más beneficiosa. Los países que ya la han implementado, como Estados Unidos, no han podido demostrar su impacto porque las coberturas vacunales han sido muy bajas[144]. Además, según algunos trabajos recientes, el número necesario de vacunas para evitar tanto hospitalizaciones como fallecimientos sería demasiado elevado, mostrando la ausencia de coste-efectividad de esta medida en países con baja incidencia de la enfermedad[145].

De todas formas, durante la epidemia de California en 2010 fue la estrategia del nido la que por sí sola consiguió una disminución en la incidencia de casos del más del 60% en ese grupo de edad y reducción de muertes en menores de 6 meses al año siguiente[146].

El papel del pediatra de atención primaria en este contexto es esencial, y la creación de una plataforma para el trabajo combinado primaria/hospital junto con ginecología/matronas sería deseable[147]. Así mismo se podría crear un programa de vacunación gripe/dTpa en la embarazada en época epidémica y aprovechar para administrar las dos vacunas.

Otra forma de aumentar la cobertura del cocooning sería involucrar al personal sanitario en las áreas pediátricas (enfermería y pediatría y médicos de familia), así como asegurar la correcta inmunización de profesionales sanitarias, cuidadores en guarderías y otras instituciones donde se trabaje con lactantes[148-150].

Ventajas y advertencias de las diferentes estrategias vacunales	
Ventajas	**Advertencias en la aplicación**
Refuerzo en preescolares 4-6 años [39,69,76,77,82,86,87]. Superar la decreciente inmunidad en niños preescolares Buen ajuste a los calendarios de vacunación actuales Fácil reemplazamiento del refuerzo con dT por DTPa/dTpa Fácil acceso al grupo diana	• Disponibilidad de vacunas menos reactógenas (DTPa) a pesar de ser la quinta dosis. • Disponibilidad de uso de dTpa (menor carga antigénica) con menos efectos adversos locales. Incluida en la mayoría de los calendarios vacunales de países desarrollados.

Ventajas y advertencias de las diferentes estrategias vacunales	
Ventajas	**Advertencias en la aplicación**
Inmunización universal de adolescentes [36,70,71,76,81] dTpa disponible para adolescentes Población diana fácilmente identificable Fácil aplicación de programas de inmunización en esta población	• Evidencia sobre la seguridad e inmunogenicidad en este grupo [70,72,75] • Justificación coste-beneficio [70] • Disminución potencial de las tasas de transmisión [72,28]
Inmunización universal en adultos[25 101, 108] Reducir la transmisión a sujetos no inmunizados particularmente lactantes Desarrollo de inmunidad de grupo Fácil inclusión con el refuerzo dT (dTpa)	• Necesario un alto nivel de cobertura • Comprobación de la reducción de la transmisión a lactantes • Acceso difícil a esta población • Anticipación de un mal cumplimiento • Relativamente costoso • Posible reactogenicidad tras repetidas dosis
Inmunización selectiva de trabajadores sanitarios y cuidadores de niños [13,27] Reducir expansión de la tosferina en instituciones Reducir riesgo de transmisión nosocomial Reducir transmisión entre niños y lactantes	• No hay suficientes datos de la posible transmisión de estos grupos a niños y lactantes • No hay datos de eficacia de su uso durante las epidemias en este entorno. • Anticipación del pobre cumplimiento • Reactogenicidad de repetidos refuerzos • La mayoría de los niños son vacunados antes de entrar en la guardería o colegios infantiles
Inmunización selectiva de madres y padres, familiares y contactos cercanos de RN [37,38,39] Las madres son fácilmente accesibles, familiares y contactos	• Difícil acceso a todas las personas de este grupo y a los encargados de su aplicación • La respuesta después de la dTpa postpartum puede no ser suficientemente rápida para proteger

Ventajas y advertencias de las diferentes estrategias vacunales	
Ventajas	**Advertencias en la aplicación**
cercanos presentan mayor dificultad Algunos grupos diana muy motivados Menos costoso que la inmunización universal Grupos diana de alto riesgo	al RN < 2 semanas • Poco probable que afecte a la morbilidad entre los adultos • Si adecuada implementación reducción de hasta el 70% en la transmisión de tosferina en < 3 meses
Inmunización de embarazadas [13,49,104,105,113,114] Grupo fácilmente identificable y accesible Más efectiva y eficiente que la del nido	• Insuficiente evidencia sobre la seguridad e inmunogenicidad. [13] • Suficientes datos con la dT que indican buena tolerabilidad [13] • Poco probable incremento del riesgo de efectos adversos[11,41,115] • No hay datos de los efectos de los refuerzos repetidos en sucesivos embarazos[1] • Influencia sobre la respuesta inmune del lactante a posteriores vacunas[1,116]
Inmunización precoz en el RN/lactante<6 s. [63, 69,109-112] Grupo fácilmente accesible e identificable Protección temprana	• Escasa evidencia de eficacia[111] • No datos sobre la reactogenicidad de dosis de refuerzo • La posible interferencia sobre la respuesta a las siguientes vacunas[111,112] • Interferencia de los Ac maternos

CONCLUSIONES

La tosferina sigue siendo una enfermedad prevalente, incluso en poblaciones con buenas coberturas vacunales y personas correctamente vacunadas, pudiendo tener consecuencias graves en determinados grupos de edad, fundamentalmente lactantes menores de 6 meses con una mortalidad que no es despreciable.

La clínica, especialmente en las personas vacunadas y niños mayores es atípica y los métodos diagnósticos microbiológicos o confirmatorios no son accesibles desde el ámbito de la atención primaria por lo que los casos diagnosticados son un pequeño porcentaje de los totales.

Puesto que las estrategias vacunales vigentes presentan unas limitaciones para la prevención de esta enfermedad y en cuanto que se implementen por parte de las autoridades medidas que disminuyan su prevalencia y aparecen nuevas vacunas, los pediatras debemos presentar un alto índice de sospecha, tanto en casos típicos como atípicos, y además procurar confirmar su diagnóstico, tratar al paciente de forma precoz, comunicar a las autoridades sanitarias los casos y administrar quimioprofilaxis en los casos en los que sea necesario.

BIBLIOGRAFÍA:

1. AEP. Comité Asesor de Vacunas. Vacunas en Pediatría. Manual de la AEP 2012. Exlibris Ediciones. S.L Madrid 2012.
2. SEIP. Infectología Pediátrica Básica. Manejo práctico. Editorial Médica Panamericana. S.A. Madrid 2012.
3. Grupo de Trabajo Tos Ferina 2012 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a tos ferina en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013.
4. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España. Situación de La Tos Ferina en España. Centro Nacional de Epidemiologia. Instituto Calos III. Madrid Junio 2009.
5. Boletín Epidemiológico Semanal. Instituto Calos III. Centro Nacional de Epidemiologia, años 2009-2013 (consultado 29-04-2014).
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2013. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2013.
7. Kingston H G, Padraig J R, Aideen C A, Mieszko M W. Do we need a new vaccine to control the re-emergence of pertussis?. Trends in Microbiology. 2014;22:49-52.
8. Moraga-Llop F A, Campins-Martí M. Nuevas perspectivas de la tos ferina en el siglo XXI. ¿Estamos fracasando en su control? Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29:561-3.
9. Campins M, et al. Tos ferina en España. Situación epidemiológica y estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Tos ferina. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31:240-53.
10. Weekly epidemiological record. Pertussis vaccines: WHO position paper 1st October 2010, 85th year 2010;40(85):385-400.
11. Baker J P, Katz S L. Childhood vaccine development: an overview. Pediatr Res. 2004;55:347-56
12. Edwards K M. Overview of pertussi. Focus on epidemiology, sources of infection, and long term protection after infant vaccination. Pediatr Infect Dis J. 2005;24:S104-8
13. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis Epidemic-Washington, 2012. MMWR 2012; 61(28):518-22.
14. Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of Pertussis. Pediatr Infect Dis J. 2005;24:S10-8.
15. Celentano L P, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE. EUVAC-NET Group: Resurgence of Pertussis in Europe. Pediatr Infect Dis J. 2005;24:761-5.

16. Amirthalingam G. Strategies to control pertussis in infants. Arch Dis Child. 2013;98:552-5.

17. Zepp F, Heininger U, Mertsola J, Bernatowska E, Guiso N, Roord J, et al: Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. Lancet Infect Dis. 2011;11:557-70.

18. Healy C M, Baker C J. Infant pertussis: What to do next? CID 2012;54(3):3.

19. Hellenbrand W, Beier D, Jensen E, Littmann M, Meyer C, Oppermann H, et al. The epidemiology of pertussis in Germany: past and present. *BMC* Infectious Diseases. 2009;9:22.

20. Wirsing von König C-H, Riffelmann M. Pertussis: An old disease in new clothes. Eurosuveillance: Pertussis: julio-septiembre 2007;12(7-9);203-5. [Disponible en http://www.eurosurveillance.org/]

21. Cherry JD. The present and future control of pertussis. CID2010;51(6):663-67.

22. Grupo de trabajo sobre tos ferina: Tos ferina en España: aproximación a la incidencia de la enfermedad y a los efectos de la vacunación en adolescentes y adultos. Octubre 2001. [Disponible en: http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CNE_09.pdf]

23. CDC. Pertussis -United States, 1997–2000. MMWR 2002; 51(4):73-6. [Disponible en: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5104a1.htm]

24. Cherry JD. Epidemiology of Pertussis. Pediatr Infect Dis J. 2006;25:361-2.

25. Cherry JD. Why do pertussis vaccines fail?. Pediatrics, 2012;129:968.

26. Klein N P, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. N Engl J Med. 2012;367:1012-9.

27. Witt MA, Katz PH, Witt DJ. Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American Outbreak. CID; 2012;54(12):1730-5.

28. Mertsola J, Der Meeren O, He O, Linko-Parvinen A, Ramakrishnan G, Mannermaa L, et al. Decennial administration of a reduced antigen content diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine in young adults. CID 2010;51(6):656-62.

29. Wendelboe A, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. Pediatr Infect Dis J. 2005;24:S69-74.

30. Forsyth K, Tan T, Wirsing von König CH, Caro JJ, Plotkin S. Potential strategies to reduce the burden of pertussis. Pediatr Infect Dis J. 2005;24:S69-74.

31. Harvill ET, Goodfield LL, Ivanov Y, Meyer JA, Newth C, Cassiday P, et al. Genome sequences of 28 Bordetella pertussis U.S. Outbreak strains dating from 2010 to 2012. Genome Announc. 2013;1:e01075-13.

32. Octavia S, Sintchenko V, Gilbert G L, Lawrence A, Keil A D, Hogg G, et al. Newly emerging clones of bordetella pertussis carrying prn2 and ptxP3 alleles implicated in australian pertussis epidemic in 2008–2010. J Infect Dis. 2012;205:1220-4.

33. Vickers D, Ross AG, Mainar-Jaime RC, Neudorf C, Shah S. Whole-cell and acellular pertussis vaccination programs and rates of pertussis among infants and young children. CMAJ. 2006;175:1213-7.

34 Sheridan SL, Ware RS, Keith Grimwood K, Lambert SB. Number and order of whole cell pertussis vaccines in infancy and disease protection. JAMA. 2012;308:454-6.

35. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Rowhani-Rahbar A, Baxter R. Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers. Pediatrics. 2013;131:e1716-22.

36. Aizpurua Galdeano P, Rivas Fernández MA. ¿Hay relación entre los últimos brotes de tos ferina y el uso de vacuna acelular? Evid Pediatr. 2013;9:69.

37. Cherry JD. Epidemic Pertussis in 2012. The Resurgence of a vaccine-preventable disease. N Engl J Med. 2012;367:785-7.

38. CDC. Guidelines for the Control of Pertussis Outbreaks. Centers for Disease Control and Prevention: Atlanta, GA, 2000.

39. CDC. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis (Tdap) Vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010. MMWR. 2011;60(01);13-5.

40. Plotkin S. The Global Pertussis Initiative Process Overview. Pediatr Infect Dis J. 2005;24:S7-9.

41. Forsyth K, Nagai M, Lepetic A, Trindade E. Pertussis immunization in the global pertussis initiative international region recommended strategies and implementation considerations. Pediatr Infect Dis J. 2005;24:S93-7.

42. Forsyth KD, Wirsing von Konig CH, Tan T, Caro J, Plotkin S. Prevention of pertussis: Recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. Vaccine. 2007;25:2634-42.

43. Peña-Rey I, Martínez de Aragón M V. Situación de la Tos ferina en España. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología, ISCIII. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España. Madrid, Junio 2009. [Disponible en: http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SaludConsumo/Profesionales/13_SaludPublica/20_Programas_Salud/Informe_tos_ferina_junio_2009.pdf]

44. Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy SM, Manclark CR. Nature and Rates of Adverse Reactions Associated with DTP and DT Immunizations in Infants and Children. Pediatrics. 1981;68:650.

45. Quinn HE, McIntyre PB. The impact of adolescent pertussis immunization, 2004–2009: lessons from Australia. Bulletin of the World Health Organization 2011;89:666-674. [Disponible en: http://www.who.int/bulletin/volumes/89/9/11-086538/en/#]

46. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. Vaccine. 2003;21:2003-14.

47. Torvaldsen S, Simpson JM, McIntyre PB. Effectiveness of pertussis vaccination in New South Wales, Australia, 1996–1998. European Journal of Epidemiology. 2003;18:63-9.

48. Simondon F, Preziosi MP, Yam A, Kane CT, Chabirand L, Iteman I, et al. A randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. Vaccine. 1997;15:1606-12.

49. Hviid A, Stellfeld M, Andersen PH, Wohlfahrt J, Melbye M. Impact of routine vaccination with a pertussis toxoid vaccine in Denmark. Vaccine. 2004;22:3530-4.

50. Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, Phillips LM, Gangarosa RE, Miller E, et al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. Lancet. 1998;351:356-61.

51. Otros bacilos gramnegativos con requerimientos nutricionales especiales. Especies de Bordetella. En: Koneman Diagnóstico Microbiológico.Texto y Atlas en color 6thedición; Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2008. Pgs: 487-501.

52. Muñoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. JAMA. 2014;311:1760-9.

53. ECDC. Vaccine Schedule. Recommended immunisations for pertussis. 2005-2014. [Disponible en: http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx]

54. Comité Asesor de Vacunas de la AEP (CAV). Calendario vacunal de la AEP 1999. An Esp Pediatr. 1999;51:120-6.

55. Pachón del Amo I. Calendario de vacunación infantil y Recomendaciones de vacunación en adultos. Inf Ter Sist Nac Salud. 2004;28:81-8.

56. Comité Asesor de Vacunas. Capítulo 7 - Calendarios de vacunación en España. En Manual de vacunas en línea de la AEP. Madrid 2014. Actualizado en mayo de 2014. [Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-7]

57. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA. [Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm]

58. Comité Asesor de Vacunas. Capítulo 39 - Vacunas de la A a la Z. Tosferina. En Manual de vacunas en línea de la AEP. Madrid 2014. Actualizado mayo 2014. [Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-39]

59. Sato Y, Kimura M, Fukumi H. Development of a pertussis component vaccine in Japan. The Lancet. 1984;323(8369):122-6.

60. CDC. Pertussis Vaccination: Acellular Pertussis Vaccine for the Fourth and Fifth Doses of the DTP Series; Update to Supplementary ACIP Stat Recommendations of

the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR. 1992;41(RR-15). [Disponible en: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00041836.htm#top]

61. CDC. Pertussis vaccination: acellular pertussis vaccine for reinforcing and booster use-supplementary ACIP statement. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR. 1992;41(RR-1):1-10. [Disponible en: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00041801.htm]

62. CDC. Tos Ferina: El uso de vacunas frente a la tos ferina acelular entre los lactantes y niños pequeños Recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP). MMWR. 1997;46(RR-7);1-25. [Disponible en: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00048610.htm]

63. Nuevas indicaciones autorizadas durante el año 2000. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2001;25:27-31. [Disponible en: https://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/20001-04.pdf]

64. Arciniega JL, Corbel M, Dellepiane N, Dobbelaer R, Griffiths E, Heron I, et al. Guidelines for the production and control of the acellular pertussis component of monovalent or combined vaccines. WHO Technical Report Series 1998;n878.

65. Wood N, Marshall H, White OJ, Holt PG, McIntyre P. Antibody and cell-mediated immunity to pertussis 4 years after monovalent acellular pertussis vaccine at birth. Pediatr Infect Dis J. 2014;33:511-7.

66. Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, Hallander H O, Heijbel H. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Lancet. 1997;350:1569-77.

67. Cherry J. Comparative efficacy of acellular pertussis vaccines: an analysis of recent trials. Pediatr Infect Dis. 1997;16:S90-6.

68. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Lee H, Treanor J, et al. Grupo de Estudio Apert. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. N Engl J Med. 2005;353:1555-63.

69. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Keitel W, Edwards K. Bordetella pertussis infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized acellular pertussis vaccine trial (APERT). Clin Infect Dis. 2006;43:151-7.

70. Infanrix. Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Revisión marzo 2014] [Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar]

71. Ferrera G, Cuccia M, Mereu G, Icardi G, Bona G, Esposito S, et al. Booster vaccination of pre-school children with reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine co-administered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine. A randomized, controlled trial in children primed according to a 2 + 1 schedule in infancy. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2012;8:355-62.

72. Pichichero ME, Casey JR. Acellular pertussis vaccines for adolescents. Pediatr Infect Dis J. 2005;24:S117-26.

73. Minh N, He Q, Ramalho A, Achim Kaufhold A, Viljanen MK, Arvilommiet H. Acellular vaccines containing reduced quantities of pertussis antigens as a booster in adolescents. Pediatrics. 1999;104;e70.

74. Greenberg DP. Pertussis in adolescents increasing incidence brings attention to the need for booster immunization of adolescent. Pediatr Infect Dis J. 2005;24:721-8.

75. Van der Wielen M, Van Damme P, Joossens E, FrancÇois G, Meurice F, Ramalho A. A randomised controlled trial with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis (dTpa) vaccine in adults. Vaccine. 2000;18:2075-82.

76. ACIP. Vaccines for children program vaccines to prevent diphtheria, tetanus and pertussis. 2012. [Disponible en: http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/downloads/resolutions/1012-1-dtap.pdf]

77. Liese JG, Rieber N, Malzer T, Ocak M, Johnson DR, Decker MD. The Munich Vaccine Study Group: Reactogenicity of tetanus, diphtheria, 5-component acellular pertussis vaccine administered as a sixth consecutive acellular pertussis vaccine dose to adolescents. Pediatr Infect Dis J. 2010;29:1067-71.

78. Boostrix. Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Revisado octubre 2013]. [Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/63684/FT_63684.pdf]

79. Triaxis. Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Revisado mayo 2013]. [Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/71870/FT_71870.pdf]

80. Comité Asesor de Vacunas. AEP: Calendarios de vacunación recomendados por la AEP desde 1995 hasta la actualidad (2014). [Disponible en: http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/Calendarios-CAV-AEP-desde-1995_0.pdf]

81. Campins Martí M, Moraga Llop FA. Miembros del Comité de Expertos en Vacunaciones del Departamento de Sanidad y Seguridad Social de la Generalitat de Catalunya: Estado actual de la inmunización de la tos ferina. Nuevas vacunas para el adolescente y el adulto. Publicación electrónica: http://www.svmfyc.org/files/Grupos de Trabajo/Vacunas/II Jornadas/Fmoraga.pdf

82. Jur etzko P, Von Kries R, Hermann M, Wirsing del Rey CH, Weil J, Giani G. Efectividad de la vacuna contra la tos ferina acelular evaluada por vigilancia activa en los hospitales en Alemania. Clin Infect Dis. 2002;35:162-7.

83. Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, Slade BA, Brown KH. Preventing Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Among Adolescents: Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccines. ACIP. MMWR. 2006;55:RR-3.

84. Gustafsson L, Hessel L, Storsaeter J, Olin P. Long-term follow-up of swedish children vaccinated with acellular pertussis vaccines at 3, 5, and 12 months of age indicates the need for a booster dose at 5 to 7 years of age. Pediatrics. 2006;118:978-84.

85. Torres J, Godoy P, Artigues A, Codina G, Bach P, Mòdol I, et al. Brote de tos ferina con elevada tasa de ataque en niños y adolescentes bien vacunados. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29:564-7.

86. Winter K, Harriman K, Zipprich J, Schechter R, Talarico J, Watt J. California Pertussis Epidemic, 2010. J Pediatr. 2012;61:1091-6.

87. Colomina-Rodríguez J, et al. Réplica a «Situación de la tos ferina en la Comunidad Valenciana: ¿asistimos a una reactivación epidémica?». Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32:271-2.

88. Vitek C. Use of Pertussis Vaccines in Outbreaks. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Control of Pertussis Outbreaks; Atlanta 2000; Capítulo 4; [Disponible en: http://www.cdc.gov/pertussis/outbreaks/guide/downloads/chapter-04-amended.pdf]

89. CDC. Use of diphtheria toxoid-tetanus toxoid-acellular pertussis vaccine as a five-dose series: supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2000;49(RR-13):1-7. [Disponible en:mailto:http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4913a1.htm]

90. Amirthalingam G, Gupta S, Campbell H. Pertussis immunisation and control in England and Wales, 1957 to 2012: a historical review. Euro Surveill. 2013;18:pii=20587. [Disponible en: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20587]

91. NHS England: DTaP/IPV and dTaP/IPV immunisation programme. 11 de noviembre de 2013. Service specification No.09. [Disponible en: http://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/256483/9_dtap_ipv.pdf]

92. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Ponencia de Programa y Registro de Vacunas: Propuesta de recomendación para la sustitución de la vacuna dTpa, como quinta dosis, por una vacuna dTpa, en el calendario de vacunación infantil recomendado por el consejo interterritorial del sistema nacional de salud (CISNS). 4 de febrero de 2010. [Disponible en: http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SaludConsumo/Profesionales/13_SaludPublica/20_Programas_Salud/Propuesta_recomendacion_sustitucion_vacuna_DTPa.pdf]

93. Adacel. U.S. Food and Drug Administration Protecting and Promoting Your Health [Disponible en: http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm172481.htm]

94. Comité Asesor de Vacunas de la Comunidad de Madrid: Justificación de la inclusión de dTpa en el calendario de vacunación. 1 junio 2011. [Disponible en http://www.madrid.org]

95. Heininger U. Pertussis what the pediatric infectious disease specialist should know. Pediatr Infect Dis J. 2012;31:78-9.

96. Faulkner A, Skoff T, Martin S, Cassiday P, Tondella ML, Liang J, et al. Pertussis. En VPD Surveliance Manual, 5th Edition, 2011. Capítulo 10:1-12. [Disponible en http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/index.html]

97. Bailleuxa F, Coudevillea L, Kolenc-Sabanb A, Bevilacquab J, Barretob L, Andréa P. Predicted long-term persistence of pertussis antibodies in adolescents after an adolescent and adult formulation combined tetanus, diphtheria, and 5-component acellular pertussis vaccine, based on mathematical modeling and 5-year observed data. Vaccine. 2008;26:3903-8.

98. Bechini A, Tiscione E, Boccalini S, Levi M, Bonanni P. Acellular pertussis vaccine use in risk groups (adolescents, pregnant women, newborns and health care workers): A review of evidences and recommendations. Vaccine. 2012;30:5179-90.

99. CDC. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis (Tdap) Vaccine in Adults Aged 65 Years and Older. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2012; 61: 468-70. [Disponible en: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6125a4.htm]

100. CDC; American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Additional recommendations for use of tetanus toxoid, reduced-content diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap). Pediatrics. 2011;128:809-12.

101. Skoff T H, Cohn AC, Clark TA, Messonnier NE, Martin SW. Early Impact of the US Tdap Vaccination Programon Pertussis Trends. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012;166:344-9.

102. Booya R, Van Der Meerenb O, Ngb SP, Celzoc F, Ramakrishnanb G, Jacquetb JM. A decennial booster dose of reduced antigen content diphtheria, tetanus, acellular pertussis vaccine (BoostrixTM) is immunogenic and well tolerated in adults. Vaccine. 2011;29:45–50.

103. Bonmarin I, Lévy-Bruhl D, Baron S, Guiso N, Njamkepo E, Caro V, Renacoq: Pertussis surveillance in French hospitals: results from a 10 year period. Euro Surveill. 2007;12:34-8. [Disponible en: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=678]

104. CDC. Immunization of Health-Care Personnel Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2011;60(7):19-25.

105. CDC. 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). MMWR. 2011;60:1424-6.

106. Vilajeliu A, et al. Vacunación integral en la embarazada. Prog Obstet Ginecol. 2013;57:88-96.

107. Calendario de vacunación recomendado por el CISNS y calendarios de vacunas y enlaces webs (Comunidades Autónomas). Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/vacunaciones/home.htm]

108. Committee on Infectious Diseases: Prevention of Pertussis among Adolescents: Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis (Tdap) vaccine. Pediatrics. 2006;117:965-78.

109. CDC: Preventing Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Among Adults: Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2006;55(RR17):1-33. [Disponible en: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5517a1.htm]

110. Ulloa-Gutiérrez R, Sáenz Herrera C. Vacunación Tos ferina en los recién nacidos. Expert Review of Vaccines. 2009;8:153-7.

111. Knuf M, Schmitt HS, Jacquet JM, Collard A, Kieninger D, Meyer C U, et al. Booster Vaccination After Neonatal Priming with Acellular Pertussis Vaccine. J Pediatr. 2010;156:675-8.

112. Halasa NB, O'Shea A, Shi JR, LaFleur BJ, Edwards KM. Poor immune responses to a birth dose of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine. The Journal of Pediatrics. 2008;153:327-32.

113. Wood N, McIntyre P, Marshall H, Roberton D. Acellular pertussis vaccine at birth and one month induces antibody responses by two months of age. Pediatr Infect Dis J. 2010;29:209–15.

114. Vilajeliu A, Urbiztondo L, Martínez M, Batalla J, Cabezas C. Vacunació de les dones embarassades contra la tos ferina a Catalunya. Programa de vacunacions Agència de Salut Pública de Catalunya 2014. [Disponible en: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home Canal Salut/Professionals/Temes_de_salut/Vacunacions/documents/Arxius/Vac_Tos_ferina_Embarassades_170114.pdf]

115. CDC. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis (Tdap) Vaccine in Pregnant Women. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. MMWR. 2013;62:131-5.

116. Zheteyeva YA, Moro PL, Tepper NK, Rasmussen SA, Barash FE, Revzina NV. Adverse event reports after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines in pregnant women. Am J Obstet Gynecol. 2012;207:59.e1-7.

117. Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, Johnson DR, Greenberg DP, Kirkland KB , et al. Las respuestas inmunitarias en los bebés cuyas madres recibieron la vacuna Tdap durante el embarazo. Pediatr Infect Dis J. 2013;32:1257-60.

118. Salleras L. Tos ferina: un problema de salud pública actual. Vacunas. 2008;09:47-9.

119. Zhang L, Prietsch SOM, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3. Art. No.: CD001478.

120. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, García Sánchez N, et al en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2014. An Pediatr. 2014;80:55.e1-55.e37.

121. ECDC guidance. Scientific Panel on Childhood Immunisation Schedule: DTP vaccination. November 2009. [Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0911_GUI_Scientific_Panel_on_Childhood_Immunisation_DTP.pdf]

122. Calugar A, Ortega-Sánchez IR, Tiwari T, Oakes L, Jahre JA, Murphy TV. Nosocomial Pertussis: Costs of an Outbreak and Benefits of Vaccinating Health Care Workers. CID. 2006;42:981-8.

123. Vacunación en Adultos. Recomendaciones. Ministerio de Sanidad y Consumo 2004. [Disponible en:http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf]

124. WHO Annual Review for WHO: Tritanrix HB Hib WHO leaflet (10April2009). [Disponible en: mailto:http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_57_Penta_GSK_2_dose/en/]

125. CDC. Immunization Schedules. [Disponible en: mailto:http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/past.html]

126. Berger JT, Carcillo JA, Shanley TP, Wessel DL, Clark A, Holubkov R et al. Critical Pertussis Illness in Children: A Multicenter Prospective Cohort Study. Pediatr Crit Care Med. 2013;14:356-65.

127. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, et al. Infant pertussis: who was the source? Pediatr Infect Dis J. 2004;23:985-9.

128. Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, et al. Transmission of Bordetella pertussis to young infants. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:293-9.

129. Moraga-Llop FA, Iglesias Griñant S, Martínez Gómez X, Codina Grau G, Gorriz Hernando P, Campins Martí M. Tos ferina en el lactante. ¿Quién lo contagia? Vacunas. 2012;13:88-94.

130. Plans P, Álvarez E, De Ory F, Campins M, Payá T, Balfagón P. Prevalence of antibody to Bordetella pertussis in neonates and prevalence of recent pertusssis

Infection impregnant women in Catalonia (Spain) in 2003 and 2013. Pediatr Infect Dis J. 2014, Article in press.

131. Shakib JH, Korgenski K, Sheng X, Varner MW, Pavia AT, Byington CL. Tetanus, diphtheria, acellular pertussis vaccine during pregnancy: pregnancy and infant health outcomes. J Pediatr. 2013;163:1422-26.e1-4.

132. Heininger U, Weibel D, Richard JL. Prospective Nationwide Surveillance of Hospitalizations due to Pertussis in Children, 2006-2010. Pediatr Infect Dis J. 2014; 33:147-51.

133. Halperin BA, Morris A, MacKinnon-Cameron D, Mutch J, Langley JM, McNeil SA, et al. Kinetics of the Antibody Response to Tetanus-Diphtheria-Acellular Pertussis Vaccine in Women of Childbearing Age and PostpartumWomen. Clin Infect Dis. 2011:53:885-92.

134. Castagnini LA, Healy CM, Rench MA, Wootton SH, Munoz FM, Baker CJ. Impact of Maternal Postpartum Tetanus and Diphtheria Toxoids and Acellular Pertussis Immunization on Infant Pertussis Infection. Clin Infect Dis. 2012:54:78-84.

135. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants. Clin Infect Dis. 2013;56:539-44.

136. Fortner KB, Kuller JA, Rhee EJ, Edwards KM. Influenza and Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccinations During Pregnancy. Obstetrical and Gynecological Survey. 2012;87:251-7.

137. Agència de Salut Pública de Catalunya. Vacunació de les dones embarassades contra la tos ferina a Catalunya. Barcelona, gener de 2014.

138. Hardy-Fairbanks AJ, Pans SJ, Decker MD, Johnson DR, Grenberg DP, Kirkland KB, et al. Inmune Response in infants whose mothers received tdpa vaccine during pregnancy. Pediatr Infect Dis J. 2013;32:1257-60.

139. The Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Temporary Programme of Pertussis (Whooping Cough) Vaccination of Pregnant Women, 27 de septiembre de 2012. [Disponible: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/126972/CMO-Pertussis-27-09-2012-FINAL.pdf]

140. EUVAC-NET pertussis surveillance final report 1998-2002. 2003. [Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/pertussis_report_1998_2002.pdf]

141. Moraga-LLop FA, et al. Epidemiology and Surveillance of Pertussis Among Infants in Catalonia, Spain, During 1997–2001. Pediatr Infect Dis. 2005;24:510-3.

142. Healey CM, et al. Implementation of Cocooning against Pertussis in a High-Risk Population. CID. 2011;52:157-62.

143. Gall and Facog. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant, postpartum women, and infants. Clinical obstetrics and gynecology. 2012;55:498-509.

144. Skowronski DM, et al. The number needed to vaccinate to prevent infant pertussis hospitalization and death through parent coccon immunization. CID 2012;54:318-27.

145. Meregaglia M, et al. Parent "cocoon" immunization to prevent pertussis-related hospitalization in infants: The case of Piemonte in Italy. Vaccine. 2013;31:1135-7.

146. Rosenlum E, et al. Protecting newborns by immunizing family members in a hospital-based vaccine clinic: a successful Tdap cocooning program during the 2010 California pertussis epidemic. Public Health Rep. 2014;129:245-51.

147. Montesdeoca A. El papel de los pediatras en la lucha contra la tos ferina. ¿Podemos tomar una actitud más activa? Pediatría Integral. 2013;27;586-96.

148. http://www.vacunas.org/es/info-publico/material

149. Wiley KE, et al. Sources of pertussis infection in young infants: A review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. Vaccine. 2013;31:618-25.

150. Prato R, et al. Feasibility of a cocoon strategy for the prevention of pertussis in Italy: a survey of prevention department healthcare providers. Pediatr Infect Dis J. 2012;31:1304-7.